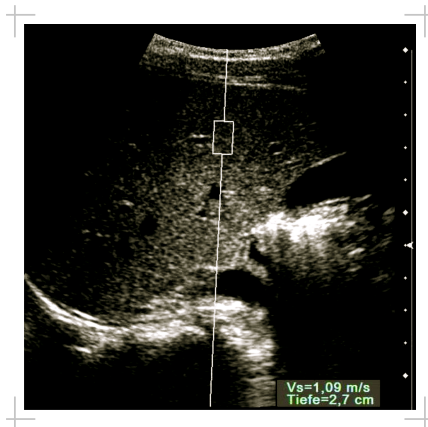


JESSIKA EILER

ULTRASCHALL ELASTOGRAPHIE DER LEBER BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Normwelterstellung für Acoustic Radiation
Force Impulse (ARFI) Elastographie



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Ultraschall Elastographie der Leber bei Kindern und Jugendlichen

- Normwerterstellung für Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Elastographie

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Jessika Eiler

geboren in Haan

Gießen 2017

Aus der Abteilung für Kinderradiologie
des Fachbereiches Medizin
der Justus – Liebig – Universität Gießen
ehemaliger Leiter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Langheinrich

Tag der Disputation:

20.12.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Leberpathologien im Kindesalter.....	1
1.2 Gewebedifferenzierung mittels bildgebender Verfahren.....	2
1.3 Die Rolle der Biopsie.....	4
1.4 Ultraschall Elastographie als neuer diagnostischer Baustein.....	5
1.4.1 Transiente Elastographie (TE).....	6
1.4.2 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastographie.....	8
1.5 Ziele der Arbeit.....	10
1.5.1 Normwarterstellung für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen.....	10
1.5.2 Wertigkeit der ARFI Elastographie bei Leberpathologien in der Pädiatrie.....	11
2. Material und Methode.....	12
2.1 Studiengruppen.....	12
2.2 Abdomensonographie.....	13
2.3 ARFI Elastographie.....	17
2.4 Analyse.....	19
2.4.1 Normwarterstellung.....	19
2.4.2 Analyse der Einflussfaktoren.....	19
2.4.3 Analyse der Patienten mit Leberpathologien.....	20
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Normwarterstellung für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen.....	21
3.1.1 Kollektiv der Lebergesunden.....	21
3.1.2 Normwert und Normbereich.....	21
3.1.3 Einflussfaktoren auf die ARFI Elastographie.....	23
3.1.3.1 Einfluss des Patientenalters.....	23
3.1.3.2 Einfluss des Geschlechtes.....	24
3.1.3.3 Vergleich der Leberlappen.....	25
3.1.3.4 Einfluss der Messtiefe.....	26

3.1.3.5 Schallkopfvergleich - 4C1 versus 9L4.....	27
3.1.3.6 Untersuchervergleich.....	28
3.1.3.7 Übersichtstabelle der Ergebnisse.....	29
3.2 Wertigkeit der ARFI Elastographie bei Leberpathologien in der Pädiatrie.....	30
3.2.1 Kollektiv der Patienten mit Leberpathologien.....	30
3.2.2 Mittelwertbestimmungen und Vergleich zum Normwert.....	30
3.2.3 Differenzierung von sonographischen Fibroseausprägungen.....	33
3.2.4 Abhängigkeit von der Ätiologie einer Leberverhärtung.....	34
3.2.5 Graduierung einer reinen kardial bedingten Stauungsleber.....	35
4. Diskussion.....	36
4.1 Normwert für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen.....	36
4.2 Einflussfaktoren auf die ARFI Elastographie.....	37
4.2.1 Einfluss des Alters.....	37
4.2.2 Einfluss des Geschlechtes.....	38
4.2.3 Vergleich der Leberlappen.....	40
4.2.4 Einfluss der Messtiefe.....	41
4.2.5 Schallkopfvergleich - 4C1 versus 9L4.....	42
4.2.6 Untersuchervergleich.....	44
4.2.7 Weitere mögliche Einflussfaktoren.....	44
4.2.7.1 Einfluss des Body Mass Index (BMI).....	44
4.2.7.2 Einfluss der Nahrungsaufnahme.....	45
4.3 Erfolgsrate und Praktikabilität der ARFI Elastographie bei Kindern.....	46
4.4 Wertigkeit der ARFI Elastographie bei Leberpathologien in der Pädiatrie.....	47
4.4.1 Detektion von Leberpathologien.....	47
4.4.2 Differenzierung und Stadieneinteilung einer Leberfibrose.....	48
4.4.3 Abhängigkeit von der Ätiologie einer Leberverhärtung.....	49
4.4.4 Graduierung einer Stauungsleber.....	50
4.5 Ausblick.....	52
4.6 Fazit.....	54

5. Zusammenfassung / Summary.....	56
6. Abkürzungsverzeichnis.....	60
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	61
8. Literaturverzeichnis.....	62
9. Anhang.....	72
10. Veröffentlichungen.....	73
11. Erklärung zur Dissertation.....	75
12. Danksagung.....	76

1. Einleitung

1.1 Leberpathologien im Kindesalter

Die Leber ist als zentrales Stoffwechselorgan im Eiweiß-, Fett-, und Glukosestoffwechsel für den Organismus unverzichtbar. Mit ihren zahlreichen Aufgaben, wie beispielsweise der Synthese von Proteinen und Gerinnungsfaktoren, Nährstoffverwertung und -speicherung sowie dem Abbau von Stoffwechselprodukten und Giftstoffen, bietet sie andererseits auch viele Angriffspunkte für Pathologien.

Bei Erwachsenen sind die häufigsten Ursachen einer Lebererkrankung metabolisch bedingt im Sinne einer alkoholischen oder auch nicht alkoholischen Steatosis hepatis (Fettleber) oder einer medikamentös toxischen Schädigung. Auch eine infektiöse Ätiologie durch virale Hepatitiden (insbesondere Hepatitis B und C) ist relativ häufig [1].

Im Kindesalter liegen die Ursachen dagegen meist in angeborenen Störungen, wie der extrahepatischen Gallengangsatresie, Speichererkrankungen (wie Morbus Wilson oder Hämochromatose), Alpha-1-Antitrypsin-Mangel oder der Zystischen Fibrose (CF) [2]. Beispielsweise ist die Pathophysiologie der Leberschädigung bei der CF in einer Obstruktion der Gallengänge durch eine genetisch bedingt hohe Viskosität der Körperflüssigkeiten begründet, welche nachfolgend bei einem Viertel der Patienten zu CF-assoziierten Lebererkrankungen, wie der fokalen biliären Fibrose, führen kann [3]. Auch treten metabolische Lebererkrankungen auf, wie die nicht alkoholische Steatosis hepatis bzw. - Steatohepatitis oder auch Hepatitiden (autoimmun, neonatal oder viral bedingt). Bei Jugendlichen kommen medikamenteninduzierte Leberschädigungen hinzu [2]. Als sekundär leberschädigend gelten insbesondere angeborene Herzfehler mit Rechtsherzinsuffizienz und einer daraus resultierenden chronisch venösen Rückstauung post- und intrahepatisch. Die Leber kann durch diese fibrotisch bis hin zu einer so genannten kardialen Zirrhose geschädigt werden [4, 5].

Sowohl bei akuten als auch bei chronischen Lebererkrankungen ist insbesondere bei Kindern eine frühe und zuverlässige Diagnose mit genauer Einschätzung des Erkrankungsstadiums sowie eine aussagekräftige Verlaufsbeurteilung für die Therapieauswahl und damit für die Beeinflussung der Prognose entscheidend [2]. Es stellt sich die Frage welchen Beitrag dazu die bisherigen bildgebenden Verfahren leisten können.

1.2 Gewebedifferenzierung mittels bildgebender Verfahren

Als Grundlage der bildgebenden Verfahren führen unterschiedliche physikalische Eigenschaften der spezifischen Gewebe zur allgemeinen Darstellbarkeit in der Schnittbilddiagnostik. Da Erkrankungen jeglicher Art meist mit einer Veränderung dieser Gewebeeigenschaften einher gehen ist eine genaue Differenzierung innerhalb eines Organs, wie beispielsweise der Leber, nötig, um Pathologien detektieren zu können, seien sie diffus wie bei einer Fibrose oder Zirrhose, oder aber nodulär als begrenzte Strukturveränderung des Leberparenchyms. Die bildgebende Diagnostik sollte dabei eine Gewebedifferenzierung anstreben die objektiv, quantifizierbar und darüber hinaus möglichst nicht invasiv für den Patienten ist. Die bisherigen Verfahren, wie die Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erreichen diese Ziele nur bedingt.

Die Sonographie ist bei der Diagnostik von kindlichen Lebererkrankungen besonders wertvoll, da sie schnell, nicht invasiv und beliebig wiederholbar einzusetzen ist. Hochauflösende Schallköpfe ermöglichen eine Beurteilung der Echogenität, der Parenchymstruktur, der Lebergefäße und der Gallengänge. Mittels Farb-Doppler lässt sich das Flussprofil in den Lebervenen und der Pfortader messen. Jedoch sind Echogenitätsunterschiede und Parenchymveränderungen zur Differenzierung einer Pathologie oftmals nicht eindeutig und die Beurteilung unterliegt einer starken Subjektivität des Untersuchers. So kann beispielsweise eine schleichende Progredienz einer beginnenden Fibrose durch die fehlende Objektivierbarkeit und Quantifizierung in Verlaufskontrollen übersehen oder fehleingeschätzt werden. Eindeutige Zeichen einer Fibrose oder Zirrhose, wie eine inhomogene Echogenitätsanhebung des Parenchyms, Formveränderungen mit Hypertrophie des Lobus caudatus, Knotenbildung der Leberoberfläche oder auch Veränderungen des Flussprofils in den Lebergefäßen, treten oftmals erst als Spätzeichen auf. Damit gilt ihre Präsenz als nahezu beweisend, jedoch ist durch ihre Abwesenheit eine signifikante Fibrose nicht auszuschließen [6].

Die CT bietet den Vorteil Dichteunterschiede des Gewebes im Nativbild realitätsgetreu abzubilden und ermöglicht exakte punktuelle Messungen einzelner Areale oder Läsionen. Sie liefert damit zwar theoretisch eine objektive und quantifizierbare Gewebedifferenzierung, jedoch ist die Ortsauflösung der CT gegenüber der Sonographie eingeschränkt. Auch zeigen allein die verschiedenen Organe untereinander

relativ geringe Dichteunterschiede, wobei eingrenzende Faszien oder benachbartes abdominales Fettgewebe bei der Abgrenzung voneinander hilfreich sind. Damit ist es naheliegend, dass durch die tatsächlich messbaren Dichteunterschiede zu einer Pathologie innerhalb eines einzelnen Organs oft keine zuverlässige Aussage zu treffen ist. Auch ist zu bedenken, dass bei gleichzeitiger Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel eine Verstärkung der Röntgendichte in Abhängigkeit von der Gewebedurchblutung erreicht wird, wodurch die eigentliche Dichte des Gewebes nicht mehr realitätsgetreu abgebildet wird. Nicht zuletzt handelt es sich bei der CT um ein strahlenintensives und damit invasives Verfahren. Zwar wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen das ALARA-Prinzip („as low as reasonably achievable“) nach individuellen, der Fragestellung angepassten Protokollen berücksichtigt [7], doch sind die strahlensensiblen Organe, wie Keimdrüsen, rotes Knochenmark oder Thymus, im Kindesalter durch höhere Zellteilungsraten besonders empfindlich. Zusätzlich erfahren sie eine höhere Belastung durch Streustrahlung aufgrund der geringen Körpermaße und der damit verbundenen engen räumlichen Nähe der außerhalb des Strahlenfeldes liegenden Organe zueinander. Die Wahrscheinlichkeit die Folgen eines möglichen strahlungsbedingten Organschadens oder einer strahlungsbedingten Krebserkrankung zu erleben ist bei Kindern erhöht, auch wenn diese erst Jahrzehnte später auftreten sollten. Aus diesen Gründen begrenzt sich die Hauptindikation zur CT bei chronischen Lebererkrankungen im Kindesalter häufig auf eine Gefäßdarstellung vor operativen Eingriffen, wie beispielsweise der Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts oder einer Lebertransplantation [7].

Die MRT hat dagegen den Vorteil der Nichtinvasivität. Sie liefert eine Darstellung der verschiedenen Gewebe über deren spezifische Signaleigenschaften in einem Magnetfeld und deren Relaxationszeit in zusätzlichen Radiofrequenzfeldern, welche im Wesentlichen durch den Gehalt an Wasserstoffatomen bestimmt ist. Sie hat ihre Hauptindikationen bei chronischen Lebererkrankungen zur Diagnostik einer Eisenüberladung der Leber, Charakterisierung von nodulären Läsionen und zur Beurteilung des Gallengangsystems. Jedoch hat sie gegenüber der CT eine geringere räumliche Auflösung. Die unterstützende Gabe von Gadolinium als Kontrastmittel ist bei Nierenversagen, welches im Rahmen eines hepatorenalen Syndroms bei chronischen Lebererkrankungen auftreten kann, aufgrund des Risikos einer systemischen nephrogenen Fibrose kontraindiziert [7]. Auch hat sie einen Mangel an suffizienter

Sensitivität zur Diagnose früher Fibrosestadien der Leber [6]. Kinder unter 6 Jahren müssen in der Regel sediert werden, was in sich das zusätzliche Risiko eines Sedationsüberhanges oder einer Ateminsuffizienz birgt [8]. Dadurch erhält auch die MRT einen invasiven Charakter für Kleinkinder und Säuglinge. Nicht zuletzt verursacht sie zudem hohe Kosten.

1.3 Die Rolle der Biopsie

Um eine exakte Beurteilung und Diagnosesicherung einer pathologischen Veränderung zu erhalten, ist daher oft die Entnahme einer Gewebeprobe durch eine Biopsie nötig. Diese gilt bei Leberpathologien weiterhin als der Goldstandard mit einer hohen Sensitivität und Spezifität [9; 10]. Über eine meist perkutane Punktion mit einer Stanzbiopsienadel wird ein Gewebezylinder entnommen und histopathologisch untersucht. Zur Einteilung des Fibrosestadiums (Staging) findet in Deutschland vor allem der METAVIR Score mit 4 Stadien Verwendung: F0 bedeutet keine Fibrose, F1 steht für eine geringgradige portale Fibrose ohne Septierung, bei F2 liegt eine mittelgradige portale Fibrose mit wenigen Septen vor, F3 bezeichnet eine hochgradige Fibrose mit vielen Septen ohne zirrhotische Zeichen und F4 steht schließlich für eine Zirrhose. Zusätzlich wird die Aktivität der begleitenden Entzündung beurteilt (Grading).

Die Biopsie hat jedoch einige Limitationen. Für eine zuverlässige Beurteilung ist eine repräsentative Gewebeprobe mit einer Zylinderlänge von 1,5 cm - 2,5 cm mit ausreichender Anzahl an intakten Portalfeldern erforderlich. Können diese Anforderungen nicht erfüllt werden zeigt sich eine signifikant mildere Einstufung des Erkrankungsstadiums mit möglicherweise erheblichen Konsequenzen auf das Therapieregime und dessen Erfolg [11]. Folglich besteht eine Abhängigkeit vom biopsierenden Arzt [11], aber auch vom beurteilenden Pathologen [12].

Des Weiteren repräsentiert die biopsische Probe lediglich ca. 1/50.000 Anteile der Leber [9], womit durch das Phänomen des so genannten Sampling Errors die Lokalisation der Pathologie verfehlt werden kann, insbesondere bei diffusem Verteilungsmuster [13]. Dies ist auch bei begleitender sonographischer Sichtkontrolle während der Punktion gegeben [14].

Darüber hinaus birgt die Biopsie durch ihre Invasivität seltene (8,4 %), jedoch zum Teil schwerwiegende Risiken (1 %) auch bei sonographischer Führung [15, 16]. Die

Komplikationsrate, insbesondere von Blutungen, ist bei Kindern bis zu 10-fach höher als bei Erwachsenen [15]. Eine gleichzeitige Sedierung ist häufig auch bei älteren Kindern nötig und hat mit ca. 2,8 % ein zusätzliches Risiko einer respiratorischen Insuffizienz [8, 16].

Zu erwähnen ist weiterhin, dass der zur histopathologischen Beurteilung verwendete METAVIR Score ursprünglich zur Erkennung einer periportalen Fibrosierung bei Erwachsenen mit Hepatitis C entwickelt worden ist. Für die Anwendung bei Kindern gibt es keine Evaluationsstudien. Dabei zeigen einige pädiatrische Grunderkrankungen, wie die biliäre Atresie oder die Zystische Fibrose (CF), ein eher inhomogenes und fokal beginnendes Verteilungsmuster der Fibrosierung [17], wodurch die Interpretation der Biopsie eingeschränkt ist [18].

Aus den oben genannten Gründen gilt die Leberbiopsie daher beispielsweise bei der CF zur Verlaufsbeurteilung als ungeeignet [3].

Die Entwicklung neuer nicht invasiver Diagnoseverfahren zur Gewebedifferenzierung pathologischer Veränderungen wird demnach, insbesondere auch in der Pädiatrie, zur Komplettierung der Diagnostik angestrebt.

1.4 Ultraschall Elastographie als neuer diagnostischer Baustein

Ein neueres diagnostisches Verfahren ist die Ultraschall Elastographie. Sie verbindet die Vorteile des nicht invasiven Ultraschalls mit einer objektiven, qualitativen und, je nach Methodik, auch quantitativen Darstellung der Gewebeelastizität.

Die Grundidee der Elastographie stammt von der palpatorischen Untersuchung der Mammæ in der Gynäkologie. Eine pathologische Veränderung, wie beispielsweise ein Tumor, eine Entzündung oder, als Folge dieser, ein fibrotischer Umbau, ist in Relation zum gesunden Brustdrüsen- und Fettgewebe weniger elastisch und damit als Verhärtung tastbar. Diese subjektive Empfindung des Untersuchers wird durch die Elastographie objektiv darstellbar und messbar.

Die Ultraschall Elastographie existiert auf dem medizinischen Markt im Rahmen von unterschiedlichen Ultraschallsystemen, wie beispielsweise der Transienten Elastographie, der Acoustic Radiation Force Impulse Elastographie, der Real Time Elastographie oder auch der Shear wave Elastographie. Allen Systemen gemeinsam ist,

dass sie auf einer Messung einer lokalen Verschiebung innerhalb des Gewebes im Mikrometerbereich basieren. Die Unterschiede liegen in der Methodik eine solche Gewebeverschiebung zu erzeugen sowie in der Art der Messung und der qualitativen oder quantitativen Ergebnispräsentation [19].

Im Folgenden wird auf die zwei bisher am häufigsten angewandten Methoden zur quantitativen Darstellung der Gewebeelastizität eingegangen, der Transienten Elastographie (TE) und der Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastographie. Beide Verfahren ermitteln die Gewebeelastizität in dem die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer durch eine mechanische Gewebeverschiebung erzeugte Scherwelle gemessen wird. Physikalisch gilt, dass diese umso schneller durch das Gewebe fortgeleitet wird, je härter bzw. weniger elastisch dieses ist.

1.4.1 Transiente Elastographie (TE)

Die Transiente Elastographie (TE) wird über ein separates Gerät zur Messung der Lebersteifigkeit, dem so genannten FibroScan® der Firma Echosens™, mit speziell entwickelten Ultraschallsonden durchgeführt. Diese verfügen über einen mechanischen Vibrationsstempel, welcher in den Intercostalraum über dem rechten Leberlappen aufgesetzt wird und die Scherwelle senkrecht im Lebergewebe auslöst. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit wird per Ultraschallwellen gemessen und in Kilopascal als Einheit der Elastizität angegeben. Die Eindringtiefe und Größe der Messregion, der "Region of Interest" (ROI), sowie die Größe des Vibrationsstempels sind auf die jeweils verwendete Messsonde festgelegt. Die Auswahl der passenden Sonde (S bis XL) orientiert sich an dem Brustkorbdurchmesser des Patienten, wodurch auf die zu überwindende Schichtdicke der Haut, des Unterhautfettgewebes und des Muskelgewebes zu schließen ist. Die M-Sonde, als gängigste Größe, repräsentiert mit einer Messtiefe von 25 - 65 mm circa das 100 - fache des Lebergewebes eines Biopsatzylinders [20]. Die Positionierung der ROI ist indirekt über einen zeitgleichen Time-Motion-Mode oder A-Mode kontrollierbar, so dass eine Falschmessung außerhalb des Organs oder innerhalb großer Gefäße abgeschätzt werden kann.

Als eine der ersten Elastographie Methoden im Ultraschallbereich liegen bereits zahlreiche Studien zur TE bei Leberpathologien vor. Eine Metaanalyse mit 40 beteiligten Publikationen ergab eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung

einer mittelgradigen Fibrose (F2: 0,79 / 0,78) bzw. einer Zirrhose (F4: 0,83 / 0,89) [21]. Eine andere Beschreibung der diagnostischen Korrektheit einer Methode ist die Angabe der Fläche unterhalb einer Grenzwertoptimierungskurve (AUROC; Area under the receiver operating characteristic curve). Auf einer Skala von 0 - 1 definiert dabei ein Wert über 0,75 eine gute diagnostische Korrektheit [17]. Dazu hat eine weitere Metaanalyse mit 50 verschiedenen Studien für die Fibrosestadien F2 bis F4 mit Werten zur AUROC von 0,84, 0,89 und 0,94 eine gute Korrelation der TE zur histologischen Beurteilung über ein Biopsat beschrieben [4]. Eine vergleichbar gute Korrelation erhielt eine pädiatrische Studie mit Kindern zwischen 6 und 18 Jahren, welche mit der M-Sonde gemessen wurden, mit Werten von 0,78, 0,79, 0,96 (für F2 - F4) [22].

Die Methode ist jedoch einigen Limitationen unterworfen. Im Allgemeinen ist eine Abhängigkeit der Fehlerrate von der Erfahrung des Untersuchers im Umgang mit der TE beschrieben worden [23]. Eine Messung bei Vorliegen eines Aszites ist nicht möglich, da die mechanische Vibration von der Hautoberfläche in Flüssigkeiten nicht weitergeleitet wird [19]. Dieser Zustand ist jedoch bei schwerer Lebererkrankung mit Zirrhose oder einer portalen Hypertension keine Seltenheit. Bei Letzterer wird eine Fehlerrate von über 50 % berichtet, davon 37 % bei begleitendem Aszites [24].

Durch die fixe Messtiefe der Sonden ab Hautniveau ergibt sich eine weitere Einschränkung in Abhängigkeit des Body Mass Index (BMI). Bei Vorliegen einer Adipositas erhöht sich unter Verwendung der standardmäßigen M-Sonde bei Erwachsenen die Fehlerrate signifikant [23, 25], ebenso auch bei einer Kachexie [26]. Bei Kindern ab einem BMI über 25 kg/m² wurden 24,4 % der Messungen als invalide und 17,8 % als nicht durchführbar beschrieben [27]. Zwar zeigt sich nach Einführung der XL-Sonde eine signifikant geringere Fehlerrate bei Adipositas, jedoch zeigen die Messwerte eine größere Streuung und sind ca. 20 % niedriger als bei der M-Sonde, so dass separate Cut Off Werte empfohlen werden [28].

Bei kleinen Kindern wurden allgemeine Schwierigkeiten bei der Messung berichtet, insbesondere bei Kindern unter einem Jahr [27, 29]. Die kindlichen schmalen Intercostalräume verursachen auch bei korrekter Wahl der Sondengröße über den Brustkorbumfang eine deutlich geringere Erfolgsrate bei Kindern unter 2 Jahren (66,7 % bzw. 83,33 % nach Sedation) [27]. Eine Vergleichsstudie der drei verfügbaren Sonden (S1, S2, M) bei Kindern zeigte zusätzlich höhere Werte je kleiner die Sondengröße gewählt wurde. Demnach sprechen sich die Autoren gegen eine

Vergleichbarkeit von Messergebnissen unterschiedlicher Sonden aus und empfehlen ebenfalls differenzierte Cut Off Werte bezogen auf die Sondengröße [29].

1.4.2 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastographie

Eine neuere Technologie, die den starren Parametern der Transienten Elastographie entgegen steht, ist die quantitative Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastographie. Sie ist als zusätzliche Software, der Virtual Touch™ Tissue Quantification, unter anderem mit dem konventionellen High End Ultraschallsystem ACUSON 2000/3000™ der Firma Siemens Healthcare seit 2008 zu verwenden. Im Gegensatz zur mechanischen Vibration bei der TE, wird die Gewebeverschiebung bei der ARFI Technologie durch einen akustischen Impuls ausgelöst. Innerhalb der platzierten ROI wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit der resultierenden transversalen Scherwellen gemessen. Dies geschieht über einen Vergleich der Gewebeplatzierung über Ultraschallpulse vor und nach dem akustischen Impuls in Relation zur Zeit, vergleiche dazu Abbildung 1 (Seite 9). Das Ergebnis wird in Meter pro Sekunde (m/s) angegeben, was nachfolgend als ARFI Wert bezeichnet wird. Je höher der ARFI Wert ist, desto härter ist das Gewebe im betrachteten Bereich. Die gewählte Messtiefe wird in Zentimeter (cm) ab Hautniveau angegeben.

Zunächst stand für die ARFI Technologie lediglich der 4,5 MHz Curved Arrey (4C1) Schallkopf mit einer Frequenzbandbreite von 2,0 - 4,0 MHz und einem Messvolumen der ROI von 1,0 x 0,5 cm zur Verfügung. Im Jahr 2010 wurde die Software für die Verwendung des linearen 9 MHz (9L4) Schallkopfes erweitert. Mit einer höherfrequenten Bandbreite von 4,0 - 9,0 MHz und einem kleineren ROI Volumen von 0,5 x 0,5 cm ist dieser insbesondere für kleine Kinder und Säuglinge gut geeignet.

Die ARFI Elastographie weist vielfältige Vorteile gegenüber der TE auf und gewinnt daher in der internistischen und radiologischen Diagnostik der Leber zunehmend an Bedeutung. Durch die Integration der Software im herkömmlichen High-End-Ultraschallsystem ist eine einfache Kopplung an das Setting der Abdomensonographie ohne Schallkopfwechsel möglich. Die zeitgleiche Darstellung des B-Bild-Sonogramms sowie die freie Wählbarkeit der ROI Platzierung, ermöglicht eine optimale Messung im Lebergewebe. Verfälschende Strukturen, wie die straffe Leberkapsel, die Pfortader, große Lebergefäße oder Gallengänge, können zuverlässig gemieden werden. Ebenso

sind somit gezielte punktuelle Messungen in einzelnen fokalen Läsionen möglich. Sie zeigt im Allgemeinen eine höhere Erfolgsrate der Messungen gegenüber der TE [31], insbesondere auch bei Kindern (96,7% vs. 92,5%) [32]. Die ARFI Elastographie ist auch bei Vorliegen eines Aszites [24] oder hohem BMI [33] durchführbar.

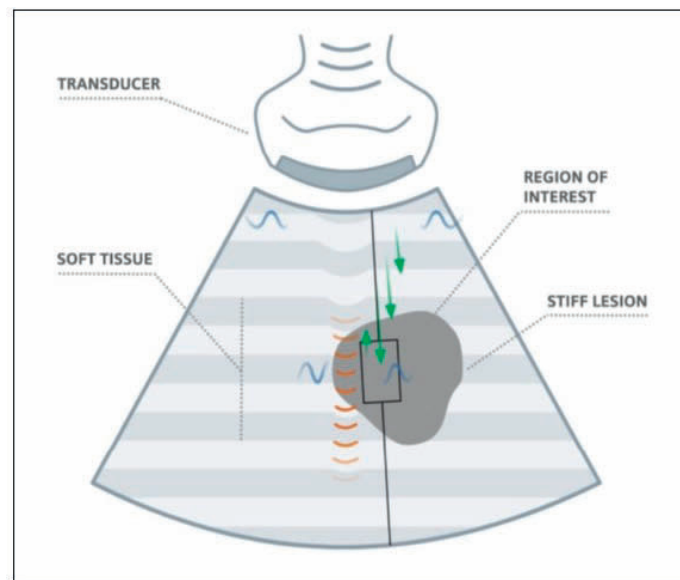


Abbildung 1: Virtual Touch™ Tissue Quantification mittels Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Technologie

Ein akustischer Impuls (orange) induziert transversale Scherwellen (blau) im Gewebe. Deren Ausbreitungsgeschwindigkeit wird innerhalb der vom Untersucher platzierten Messregion (ROI) errechnet, indem über Ultraschallpulse (grüne Pfeile) die Lokalisation der Scherwellen zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen wird. Dieser numerische Wert steht in Beziehung zur Elastizität des Gewebes. Je schneller die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle in m/s ist, desto härter ist das Gewebe innerhalb der Messregion.

(Abbildung und Text nach Lazebnik R., 2008 [30])

Die Methode wurde bereits durch einige Studien bei Erwachsenen mit chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologien, wie beispielsweise der Hepatitis B und C, Steatohepatitis oder Autoimmunhepatitis, evaluiert und zeigt sich in Hinblick auf die Diagnosesicherheit einer Fibrose oder Zirrhose gleichwertig zur TE [34]. Eine Metaanalyse von Bota et al. [35] vergleicht 13 Studien, welche die beiden Methoden

jeweils mit Biopsie-Beurteilungen nach METAVIR gegenüberstellten. Es zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer leichten Fibrose (F2) von 0,74 bzw. 0,83 bei der ARFI Elastographie versus 0,78 bzw. 0,84 bei der TE. Für eine Zirrhose (F4) lagen die Ergebnisse bei 0,87 bzw. 0,87 bei der ARFI Elastographie versus 0,89 bzw. 0,87 bei der TE. Auch Nierhoff et al. [36] erhielten bei ihrer Metaanalyse mit insgesamt 36 Studien zur ARFI Elastographie für die Detektion einer Fibrose bis Zirrhose (F2 - F4) adäquate Werte zur AUROC von 0,84, 0,89 und 0,91.

Zum Entstehungszeitpunkt der vorliegenden Arbeit im September 2009 waren vereinzelt Angaben zu gesunden Erwachsenen in der Literatur zu finden. So beschrieben Friedrich-Rust et al. [37] 2009 einen ARFI Wert von 1,13 m/s mit einer Standardabweichung von 0,23 m/s bei 20 gesunden Probanden. Studien zur ARFI Elastographie der Leber bei gesunden Kindern fehlten zu diesem Zeitpunkt praktisch völlig. Da Kinder entwicklungsbedingt nicht als kleine Erwachsene angesehen werden können, ist nicht ohne Weiteres von einer Übertragbarkeit des beschriebenen Normalwertes für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche auszugehen. Die Kenntnis des gesunden Zustandes ist jedoch unabdingbar, um im Vergleich dazu abweichende Werte als pathologisch einordnen zu können.

1.5 Ziele der Arbeit

1.5.1 Normwerterstellung für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen

Mit dem Anspruch die Vorteile der ARFI Elastographie in der Leberdiagnostik auch in der Pädiatrie uneingeschränkt nutzen zu können sollte mit der vorliegenden Dissertationsschrift die Etablierung der Methode weiter vorangebracht werden.

Das Ziel der Studie war es zum Einen einen Normwert für die ARFI Elastographie bei lebergesunden Kindern und Jugendlichen zu definieren. Zum Anderen sollte die Frage geklärt werden, ob eine Einteilung in Alters- und/oder Geschlechtergruppen nötig ist. Als weitere mögliche Einflussfaktoren auf die ARFI Werte sollten die Wahl des Leberlappens als Messort (rechter oder linker Leberlappen), der Messtiefe und des Schallkopfes (4C1 oder 9L4) untersucht werden. Des Weiteren sollte eine mögliche Abhängigkeit vom durchführenden Untersucher analysiert werden.

1.5.2 Wertigkeit der ARFI Elastographie bei Leberpathologien in der Pädiatrie

Weiterführend sollte in einer Nebenstudie exemplarisch ein Ausblick auf die Wertigkeit der ARFI Elastographie in der Diagnostik von Leberpathologien in der Pädiatrie gegeben werden. Dazu sollte eine kleinere Anzahl an Patienten mit potentiell leberschädigenden Grunderkrankungen dem erstellten Normwert gegenüber gestellt und untersucht werden, in wie weit eine Korrelation der ARFI Werte mit sonographisch bestimmten Fibroseausprägungen besteht. Auch sollte untersucht werden, ob Unterschiede in den ARFI Werten bezüglich verschiedener Ätiologien einer Leberverhärtung zu erwarten sind und ob eine Graduierung einer reinen Leberstauung durch die ARFI Elastographie denkbar ist.

2. Material und Methode

2.1 Studiengruppen

In der Zeit von September 2009 bis November 2011 wurden in den Abteilungen der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg an beiden Standorten ARFI Elastographie Messungen bei pädiatrischen Patienten durchgeführt. Die Messungen fanden zusätzlich zur routinemäßigen Abdomensonographie der Patienten statt. Retrospektiv wurden aus diesem Patientenpool zwei Studiengruppen mit nachfolgend aufgeführten Einschlusskriterien selektiert.

Zur Erstellung des Normwertes der ARFI Elastographie wurden lebergesunde Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren zu einem Normkollektiv zusammengefasst, deren Anamnese keine Hinweise auf eine bestehende Lebererkrankung oder auf eine Erkrankung, welche die Leber im Verlauf sekundär schädigen kann, enthielt.

Das gesamte Normkollektiv wies einen Body Mass Index (BMI) im physiologischen Bereich zwischen der 3. und 97. Perzentile auf. Zur Bestimmung dienten die im Klinikalltag verwendeten BMI-Perzentilen für Mädchen und Jungen nach Kromeyer-Hausschild [38]. Bei Patienten ohne Gewichts- und/oder Größenangabe war ein fehlender Hinweis auf eine Gewichtsstörung in der Anamnese führend.

Um die Wertigkeit der ARFI Elastographie in der pädiatrischen Diagnostik zu eruieren, wurden in einer Nebenstudie Patienten mit einer bekannten primären Lebererkrankung oder einer potentiell leberschädigenden Grunderkrankung zu einem separaten Kollektiv zusammengefasst. Eine abgelaufene oder bestehende Therapie mit Chemotherapeutika galt in dieser Gruppe als ein Ausschlusskriterium, da hierbei resultierende Veränderungen des Leberparenchyms nicht ausschließlich als Krankheitsfolge deklariert werden können, sondern auch medikamentös bedingt sein können.

Bei allen Kindern wurden retrospektiv folgende spezifische Laborparameter überprüft, welche Rückschlüsse auf die Funktion und Integrität der Leber geben: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Albumin, Gesamteiweiß, Alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin sowie bei den leberkranken Patienten zusätzlich das natriuretische B-Peptid (brain natriuretic peptide; BNP) als

Marker einer kardialen Vorhofdilatation im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz. Dazu wurde jeweils eine zeitnah zum Tag der Elastographie erhobene Laboruntersuchung heran gezogen. Um die Abwesenheit einer Leberschädigung in der Gruppe der Lebergesunden zu untermauern, mussten die Laborwerte im altersentsprechend normalen Bereich liegen bzw. bei isoliert auftretenden Ausreißern in ihrer Zusammenschau keine Hinweise auf eine Pathologie zulassen. Bei einer fehlenden Laboruntersuchung während des Klinikaufenthaltes, galt der nicht erbrachte klinische Verdacht auf eine Lebererkrankung in der Zusammenschau mit Anamnese und weiteren Untersuchungsergebnissen als ausreichend. Die Beurteilung erfolgte durch einen erfahrenen Pädiater und Kinderradiologen.

Das Einverständnis der Eltern bzw. der mündigen Patienten zur Verwendung ihrer Daten im Rahmen der Studie wurde bei allen Patienten eingeholt. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität unter der Nummer 122/09 genehmigt. Sie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Abdomensonographie

Alle Patienten erhielten unmittelbar vor den Elastographie Messungen eine konventionelle Sonographie des Abdomens im Rahmen der elektiven klinischen Konsultation in der Kinderradiologie. Die Untersuchungen wurden nach den Standardkriterien der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) von einem Untersucher durchgeführt, welcher mindestens ein Jahr Erfahrung in der Sonographie aufwies und mit dem Elastographieverfahren vertraut war.

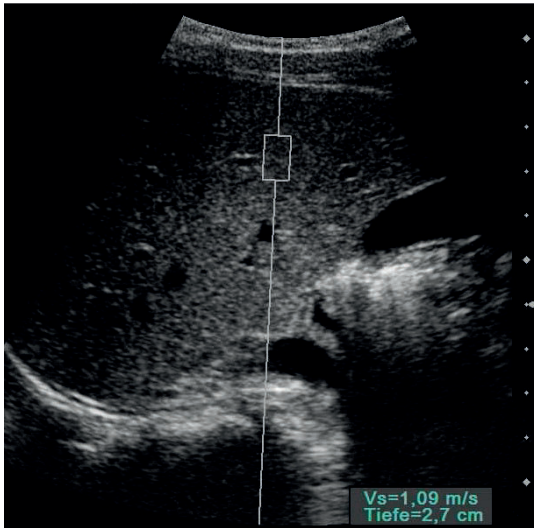
Für die Normwerterstellung mit Lebergesunden war das Einschlusskriterium eine unauffällige Darstellung der Leber, insbesondere eine normale, homogene Echogenität und Echotextur sowie eine normale Form und Weite der Lebervenen, um eine Leberschädigung oder chronische Stauung auch bildmorphologisch auszuschließen.

Die Patienten mit Leberpathologien wurden dagegen anhand der Ultraschallbefunde nach allgemein anerkannten Kriterien [39] in drei Hauptgruppen der Fibroseausprägungen wie folgt eingeteilt:

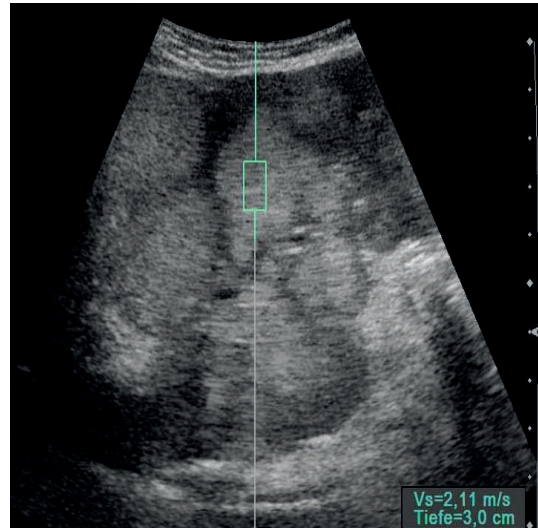
Die Gruppe A wies eindeutige Zeichen einer Fibrose oder Zirrhose auf, wie eine inhomogene Echogenitätsanhebung, eine Rarifizierung der Lebervenen oder auch eine knotige Oberflächenstruktur des Parenchyms und Hypertrophie des Lobus caudatus. In der Gruppe B waren die genannten Fibrosezeichen nur gering ausgeprägt, wodurch eine Aussage zu einem beginnenden fibrotischen Umbau sonographisch unsicher blieb. Hier erfolgte eine zusätzliche Unterteilung der Patienten mit Stauungsleber, Steatosis hepatis oder Hepatitis, um mögliche Unterschiede der ARFI Werte in Abhängigkeit der Ätiologie untersuchen zu können. Die Gruppe C zeigte keinerlei Hinweise auf eine Fibrosierung, dagegen jedoch, unter anderem mit homogen erniedrigter Echogenität und einer Dilatation der Lebervenen, eindeutige Zeichen einer kardial bedingten Leberstauung. In dieser Gruppe erfolgte eine weiterführende Einteilung in Stauungsgrade (I bis III) zur Analyse einer möglichen Quantifizierung und Graduierung durch die ARFI Elastographie.

Die Abbildung 2 (Seite 15) zeigt sonographische Bildbeispiele zu den verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen. Die jeweiligen detaillierten Gruppenkriterien des Kollektivs der Patienten mit Leberpathologien sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammengefasst (Seite 16 und Seite 17).

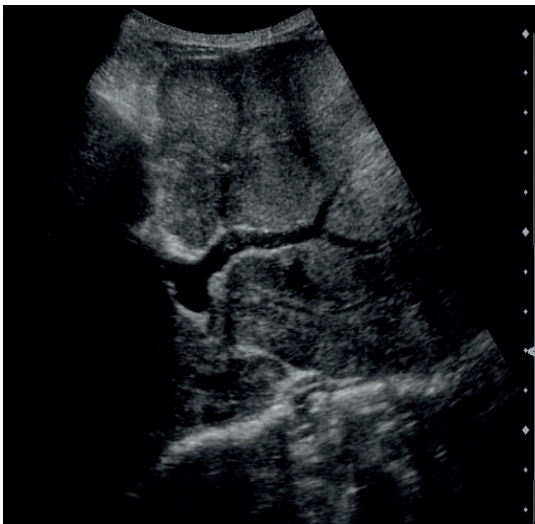
a)



b)



c)



d)

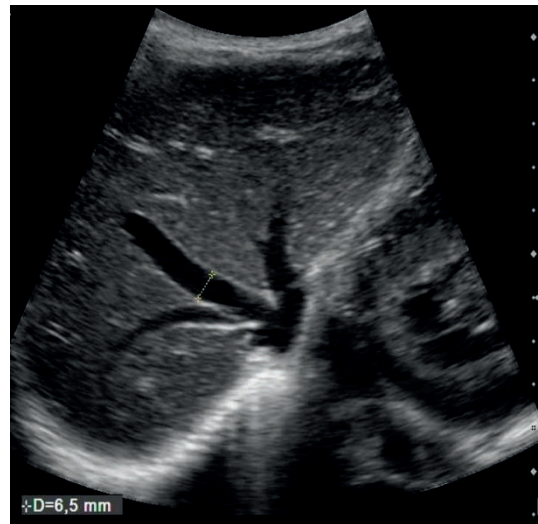


Abbildung 2: Sonographische Bildbeispiele zu verschiedenen Fibroseausprägungen

ARFI Elastographie Messung einer gesunden Leber (a) und einer eindeutigen Leberzirrhose mit knotigem Parenchyumbau (b);
B-Bild Sonographie einer Leberzirrhose (c) und einer reinen kardialen Stauung ohne Fibrosierung (d).

(V_s = ARFI Wert in m/s)

Tabelle 1: Gruppeneinteilung des Kollektivs der Patienten mit Leberpathologien anhand der sonographischen Befunde und Fibroseausprägungen

	Gruppe A	Gruppe B			Gruppe C
Zeichen der Fibrosierung im B-Bild	eindeutig	unsicher			keine
Interpretation	Fibrose oder Zirrhose	Stauungs-leber	Steatosis hepatis	Hepatitis	reine kardiale Stauungsleber ohne Fibrosierung
		mit fraglich beginnendem fibrotischen Umbau			
Echogenität	erhöht, inhomogen	erhöht, homogen	erhöht, homogen	erhöht, homogen	erniedrigt, homogen
Kaliber der Lebervenen*	rarifiziert	dilatiert	normal bis beginnend rarifiziert	normal	dilatiert
Sonstiges	knotiges Parenchym, Hypertrophie des Lobus caudatus			Lymph-knoten in der Leberpforte vergrößert	Vena cava inferior dilatiert*, Aszites, Splenomegalie

(* Die Angabe einer Messgröße zur Gefäßrarifizierung bzw. -dilatation entfällt aufgrund von altersgemäßen Variationen.)

Tabelle 2: Sonographische Graduierung der reinen kardialen Stauungsleber ohne Fibrosezeichen (Gruppe C)

	leichte Stauung (Grad I)	mittlere Stauung (Grad II)	schwere Stauung (Grad III)
Kaliber der Lebervenen*	dilatiert bis in die Peripherie	dilatiert bis in die Peripherie	dilatiert bis in die Peripherie
Pendelfluß in den Lebervenen (ante- / retrograd)	nicht vorhanden	vorhanden	vorhanden
Pfortaderflußspektrum	undulierend	erniedrigt	erniedrigt
Vena Cava*	dilatiert	dilatiert	dilatiert mit zusätzlich sichtbarem Blutstau
Sonstiges			Aszites, Stauungsenteritis

(* Die Angabe einer Messgröße entfällt aufgrund von Altersvariationen.)

2.3 ARFI Elastographie

Die ARFI Elastographie Messungen wurden mit dem Ultraschallsystem ACUSON S2000™ (Siemens) mit der Software Virtual Touch™ Tissue Quantification durchgeführt. Bei allen Messungen wurde der 4 MHz Curved Array (4C1) Schallkopf verwendet. In einer kleinen Untergruppe wurde zusätzlich der lineare 9 MHz (9L4) Schallkopf angewandt, so dass hier ein Vergleich der ARFI Werte beider Schallköpfe ermöglicht wurde. Der Messbereich (ROI) wurde mit Hilfe der Sichtkontrolle über das zeitgleiche B-Bild Sonogramm im Leberparenchym so platziert, dass sich darin keine potentiell störenden Strukturen wie die straffe Leberkapsel, große Blutgefäße oder Gallenwegsstrukturen befanden, siehe dazu Abbildung 3 (Seite 18). Messungen, die diese Qualitätsmerkmale nicht ausreichend aufwiesen, wurden als Fehlmessungen aus der Analyse ausgeschlossen.

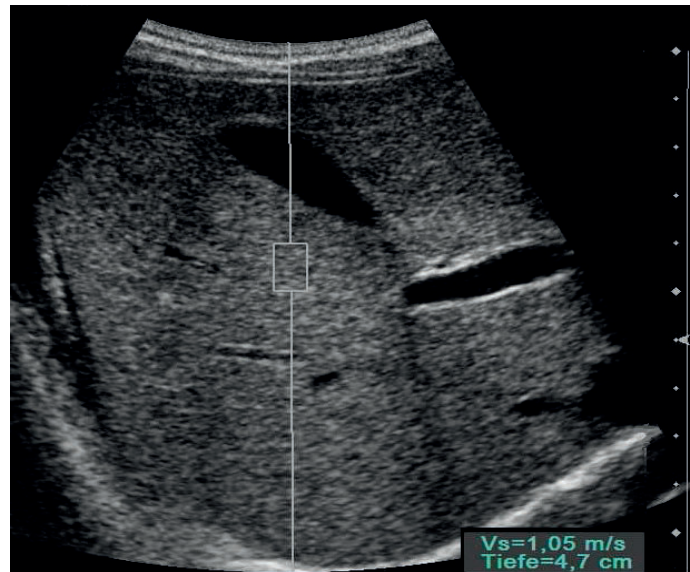


Abbildung 3: ARFI Elastographie Messung

Optimale Positionierung des Messbereiches (ROI) der ARFI Elastographie bei einem lebergesunden Patienten im homogenen Leberparenchym ohne potentiell störende Strukturen anhand des zeitgleichen B-Bild Sonogramms.
(Vs = ARFI Wert in m/s)

Die Messungen wurden während einer kurzen Atempause der Patienten durchgeführt. Bei unkooperativen oder jüngeren Kindern wurde während kontinuierlichen Erzählens der Kinder bzw. bei Säuglingen bevorzugt während kontinuierlichen Schreiens gemessen, da die herabgesetzte Bewegung des Zwerchfells dabei am ehesten derjenigen einer Atempause entspricht.

Die bei jeder Messung vom Gerät ausgewiesene Ausbreitungsgeschwindigkeit der transversalen Scherwelle, welche umso schneller fortgeleitet wird, je härter das Gewebe ist, wurde in Meter pro Sekunde protokolliert (ARFI Wert in [m/s]). Im Normkollektiv wurde zusätzlich die angegebene Messtiefe, entsprechend der Strecke zwischen Schallkopf ab Hautniveau und ROI in Zentimeter (Tiefe [cm]), sowie der jeweils gemessene Leberlappen festgehalten.

2.4 Analyse

Zur Studienanalyse wurde das Statistikprogramm "R" verwendet (R Development Core Team, 2008, Version 2.7.1). Bei allen Analysen wurde ein P-Wert kleiner 0,05 als signifikant definiert.

2.4.1 Normwerterstellung

Einheitliche Messprotokolle waren in Bezug auf die Anzahl der Wiederholungsmessungen, konstante Messtiefen oder garantierte Messungen in beiden Leberlappen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, der variablen Untersuchungstoleranz der Kinder sowie der erforderlichen optimalen ROI-Platzierung nicht zu gewährleisten. Zur Definition des Normwertes wurde daher zunächst eine Mittelwertbestimmung der einzelnen Wiederholungsmessungen pro Patient vorgenommen und anschließend ein Gesamt-Mittelwert für die Patienten im Normkollektiv erhoben. Die anschließend errechnete einfache Standardabweichung wurde als Normbereich definiert.

2.4.2 Analyse der Einflussfaktoren

Ebenso wurde, wie oben beschrieben, für die deskriptive Statistik mit den potentiellen Einflussfaktoren verfahren. Lediglich für die Wahl des Leberlappens und der Messtiefe wurden dagegen die Einzelwerte betrachtet, da nicht jeder Patient in beiden Leberlappen bzw. in allen Tiefen gemessen wurde.

Für die Analyse eines potentiellen Einflusses der Faktoren auf die ARFI Elastographie wurde eine Modellvergleichsanalyse nach dem Prinzip des "Linear mixed effects model" nach Pinheiro et al. [40] angewendet. Diese ist geeignet statistische Fehler aufgrund von uneinheitlichen Messprotokollen auszugleichen. Es wird ein Vergleich per Likelihood-Quotienten-Test durchgeführt zwischen einem so genannten "vollen Modell", in dem alle potentiellen Einflussfaktoren enthalten sind und einem "reduzierten Modell", bei dem der zu analysierende Faktor fehlt. Bei signifikant besserer Vorhersagekraft des vollen Modells liegt ein Einfluss des jeweiligen Faktors auf die ARFI Werte vor. Bei gleicher Vorhersagekraft der beiden Modelle ist dies nicht der Fall.

Dieser Modellvergleich wurde für jeden Einflussfaktor mit den Einzelwerten durchgeführt. Die jeweiligen Ergebnisse wurden als Logarithmus des Likelihood Quotienten (log-likelihood ratio) und einem P-Wert, assoziiert mit der entsprechenden Chi-Quadrat (X^2) Verteilung, angegeben.

2.4.3 Analyse der Patienten mit Leberpathologien

Wie im Normkollektiv erfolgte zunächst eine Mittelwertbestimmung der Wiederholungsmessungen für jeden Patienten bevor die Gesamt-Mittelwerte und Standardabweichungen in den jeweiligen Gruppen ermittelt wurden.

Die anschließenden Vergleichsanalysen mit dem zuvor bestimmten Normwert erfolgten per einseitigen T-Tests.

Zur Analyse einer möglichen Differenzierung der sonographisch bestimmten Fibroseausprägungen durch die ARFI Elastographie sowie auch zur Analyse einer möglichen Graduierung einer reinen Stauungsleber wurde zunächst eine Varianzanalyse (ANOVA - Analysis of variance) durchgeführt. Bei resultierender Signifikanz schloss sich jeweils ein paarweiser T-Test an, um zu eruieren zwischen welchen spezifischen Gruppen ein signifikanter Unterschied lag.

Zusätzlich wurden lineare Regressionen für den Zusammenhang der ARFI Werte zu den kardialen Stauungsgraden und zu den BNP-Werten angefertigt.

Für die Untersuchung einer Abhängigkeit der ARFI Elastographie von der Ätiologie einer Leberverhärtung wurde in der Gruppe B, mit geringen Fibrosezeichen als gemeinsamer Parameter, die oben beschriebene Modellvergleichsanalyse (Seite 19) verwendet, um eine variierende Anzahl der Einzelmessungen innerhalb der ätiologischen Untergruppen auszugleichen. Auch hier schloss sich bei Signifikanz ein paarweiser T-Test an.

3. Ergebnisse

3.1 Normwerterstellung für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen

3.1.1 Kollektiv der Lebergesunden

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 831 pädiatrische Patienten mittels ARFI Elastographie untersucht, davon 787 Patienten am Standort Gießen und 44 Patienten am Standort Marburg. Aus diesem Patientenpool wurden 132 lebergesunde Patienten im Alter zwischen 3 Tagen und 17 Jahren (Mittelwert 9,2 Jahre (\pm 4,6 Jahre)) in das Normkollektiv eingeschlossen, darunter 71 Mädchen. Bei allen Patienten wurde die ARFI Elastographie mit dem 4C1 Schallkopf durchgeführt. Sieben Patienten erhielten zusätzlich Messungen mit dem 9L4 Schallkopf. Im Durchschnitt wurden 6 Messwerte pro Patient ermittelt (min. 2; max. 18). Die Messtiefe betrug im Durchschnitt 3,18 cm (min. 1,2 cm; max. 7,9 cm). Bei der Mehrzahl der Patienten wurden Messwerte aus beiden Leberlappen erhoben (72 %). Bei wenigen waren sie auf einen Lappen beschränkt (25 % der Messwerte nur im rechten bzw. 3 % nur im linken Leberlappen). Die Messungen wurden von insgesamt 17 Assistenz- und Fachärzten durchgeführt, wobei 5 Hauptuntersucher 81 % der Gesamtmesswerte ermittelten.

3.1.2 Normwert und Normbereich

Es wurden insgesamt 876 Einzelwerte mittels ARFI Elastographie im Normkollektiv erhoben. Davon wurden 40 Werte (4,57 %) aufgrund mangelnder Einhaltung der Qualitätskriterien (siehe Seite 17) als Fehlmessungen von der Analyse ausgeschlossen. Es wurden demnach insgesamt 836 Einzelwerte analysiert, was einer Erfolgsrate von 95,43 % entspricht. Die Mittelwerte der Patienten der Standorte Gießen und Marburg unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Welch's 2-Gruppen-T-Test, $p = 0,189$) und zeigten insgesamt eine Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test, $p = 0,464$).

Der Mittelwert aller 132 Lebergesunden und damit als Normwert der ARFI Elastographie für Kinder und Jugendliche bezeichnete Wert betrug 1,16 m/s mit einer einfachen Standardabweichung von 0,14 m/s (min. 0,81 - max. 1,56 m/s). Bei Verwendung dieser liegt der Normbereich zwischen 1,02 - 1,3 m/s. Die Häufigkeitsverteilung ist in der nachfolgenden Abbildung 4 dargestellt.

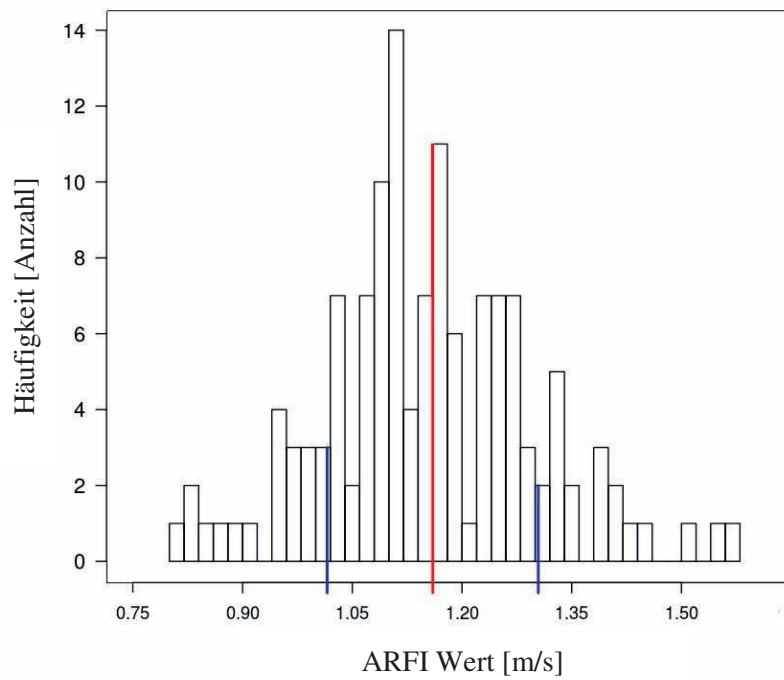


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der ARFI Werte im Normkollektiv

Dargestellt sind die Mittelwerte der 132 Patienten, welche sich normal verteilt zeigten ($p = 0,464$).

Der ermittelte Normwert von 1,16 m/s ist mit roter Linie markiert sowie der Normbereich von 1,02 - 1,3 m/s blau markiert (einfache Standardabweichung von 0,14 m/s).

3.1.3 Einflussfaktoren auf die ARFI Elastographie

3.1.3.1 Einfluss des Patientenalters

Das Alter der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die ARFI Werte ($X^2(1) = 0,388$, $p = 0,533$), weshalb auf eine weiterführende Einteilung in Altersgruppen verzichtet werden konnte. Eine Übersicht der Ergebnisse der Mittelwerte in Bezug zu dem Patientenalter gibt nachfolgend die Tabelle 3.

Tabelle 3: ARFI Werte in Bezug zum Patientenalter

Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden nach den Durchschnittswerten der Patienten berechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Altersstufen ($p = 0,533$).

Alter [Jahre]	Anzahl Patienten	Mittelwert (\pm SD) [m/s]		Alter [Jahre]	Anzahl Patienten	Mittelwert (\pm SD) [m/s]
0	6	1,18 (\pm 0,12)		9	10	1,18 (\pm 0,21)
1	4	1,23 (\pm 0,12)		10	13	1,16 (\pm 0,14)
2	5	1,26 (\pm 0,19)		11	15	1,13 (\pm 0,11)
3	7	1,12 (\pm 0,14)		12	11	1,13 (\pm 0,17)
4	5	1,14 (\pm 0,13)		13	8	1,08 (\pm 0,13)
5	3	1,19 (\pm 0,05)		14	11	1,18 (\pm 0,12)
6	6	1,27 (\pm 0,16)		15	5	1,16 (\pm 0,16)
7	6	1,12 (\pm 0,18)		16	6	1,14 (\pm 0,1)
8	7	1,15 (\pm 0,14)		17	4	1,09 (\pm 0,15)

3.1.3.2 Einfluss des Geschlechtes

Im Gegensatz dazu zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit des ARFI Wertes vom Geschlecht, mit niedrigeren Werten bei Mädchen (1,13 m/s) als bei Jungen (1,19 m/s) ($X^2(1) = 5,038$, $p = 0,025$). Ein weiterführender Vergleich zwischen Mädchen und Jungen, vor und nach mutmaßlichem Eintreten der Pubertät, ergab dabei keinen Interaktionseffekt von Alter und Geschlechtsabhängigkeit ($X^2(1) = 1,185$, $p = 0,276$). Eine Darstellung der Ergebnisse gibt die nachfolgende Abbildung 5.

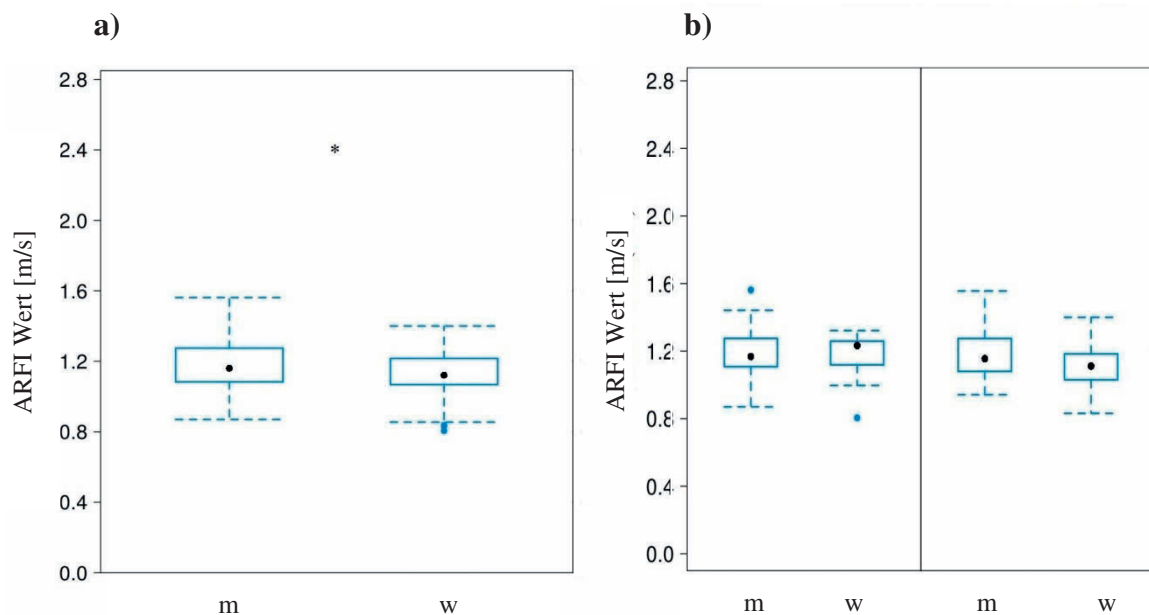


Abbildung 5: Abhängigkeit des ARFI Wertes vom Geschlecht

a) Mädchen (w) ($n = 71$) zeigten einen signifikant (*) niedrigeren Mittelwert als Jungen (m) ($n = 61$) (1,13 m/s vs. 1,19 m/s) ($p = 0,025$).

b) Ein Vergleich der ARFI Werte zwischen zwei Altersgruppen, vor und nach mutmaßlichem Eintreten der Pubertät, zeigte keine signifikante Interaktion zum Geschlecht ($p = 0,276$).

Die Boxplots repräsentieren den Median (Punkt innerhalb der Box) in Bezug zu den 25. - 75. Quartilen (Länge der Box), die höchsten Datenwerte unterhalb oder gleich der 1,5 Interquartilsrange (Whiskers) sowie Ausreißer (Punkte außerhalb).

3.1.3.3 Vergleich der Leberlappen

Im Vergleich der Leberlappen zueinander ergaben Messungen im rechten Lappen signifikant niedrigere Werte (1,14 m/s vs. 1,19 m/s) als im linken Lappen ($X^2(1) = 4,404$, $p = 0,036$). Ebenso wies der rechte Leberlappen eine 30 % geringere Varianz auf ($X^2(1) = 31,763$, $p = 0,001$), siehe dazu nachfolgende Abbildung 6.

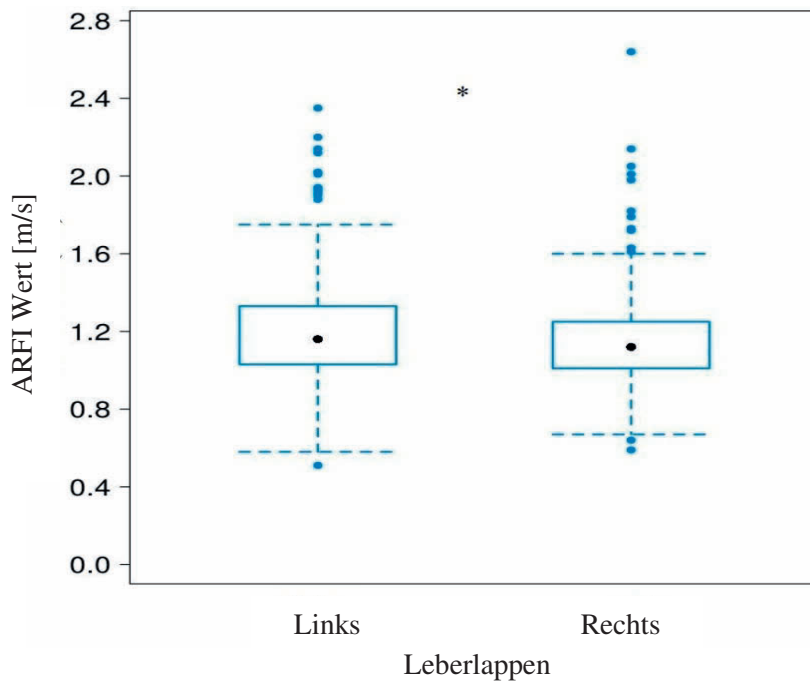


Abbildung 6: Vergleich der Leberlappen

Der rechte Leberlappen zeigte sowohl signifikant (*) niedrigere ARFI Werte (1,14 m/s vs. 1,19 m/s) ($p = 0,036$), als auch eine 30 % geringere Varianz als der linke Leberlappen ($p = 0,001$).

Die Boxplots repräsentieren den Median (Punkt innerhalb der Box) in Bezug zu den 25. - 75. Quartilen (Länge der Box), die höchsten Datenwerte unterhalb oder gleich der 1,5 Interquartilsrange (Whiskers) sowie Ausreißer (Punkte außerhalb).

3.1.3.4 Einfluss der Messtiefe

Die Analyse der gewählten Tiefe ab Hautniveau bis zur platzierten ROI zeigte keinen Einfluss auf die Messergebnisse ($\chi^2(1) = 3,391$, $p = 0,066$), was die nachfolgende Abbildung 7 verdeutlicht.

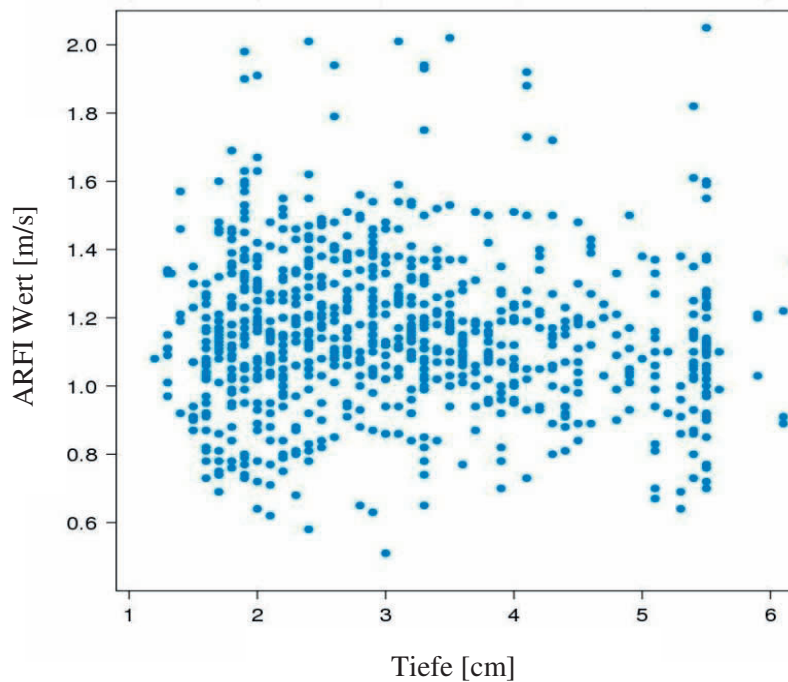


Abbildung 7: Verteilungsmuster der ARFI Werte in Bezug zur Messtiefe

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der gewählten Messtiefe auf die ARFI Werte ($p = 0,066$). Dargestellt sind die ARFI Einzelmessungen.

3.1.3.5 Schallkopfvergleich - 4C1 versus 9L4

In einer Untergruppe von 7 Patienten wurden, zusätzlich zu den Messungen mit dem 4C1 Schallkopf, insgesamt 43 Messwerte mit dem 9L4 Schallkopf im rechten Leberlappen erhoben. Es ergab sich ein Mittelwert von 1,20 m/s (SD 0,09 m/s). Die mit dem 4C1 Schallkopf erhobenen Werte (52 Einzelmessungen, hierunter zusätzlich 6 Messungen im linken Leberlappen) zeigten einen Mittelwert von 1,25 m/s (SD 0,18 m/s). Die Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied in den genannten ARFI Mittelwerten ($X^2(1) = 0,002$, $p = 0,966$). Jedoch zeigte sich eine signifikant höhere Varianz bei dem 4C1 Schallkopf ($X^2(1) = 4,266$, $p = 0,039$), siehe dazu nachfolgend die Abbildung 8.

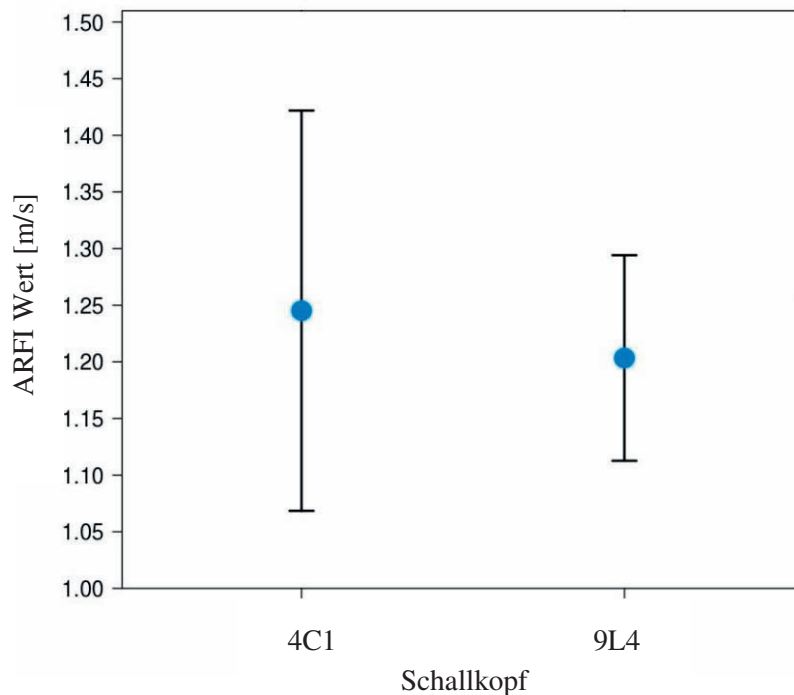


Abbildung 8: Schallkopfvergleich – 4C1 versus 9L4

In einer Untergruppe von 7 Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den ARFI Mittelwerten des 4C1 und des 9L4 Schallkopfes ($p = 0,966$), jedoch zeigte sich eine signifikant höhere Varianz bei dem 4C1 Schallkopfes ($p = 0,039$).

Die Punkte markieren den Mittelwert des jeweiligen Schallkopfes, mit der einfachen Standardabweichung als vertikale Linien.

3.1.3.6 Untersuchervergleich

Die Mittelwerte der von den verschiedenen Untersuchern durchgeführten Messungen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($X^2(16) = 23,218$, $p = 0,108$), wobei sie aber signifikant unterschiedliche Varianzen aufwiesen ($X^2(16) = 93,532$, $p < 0,001$). Die nachfolgende Abbildung 9 stellt das Ergebnis exemplarisch anhand der 5 Hauptuntersucher dar.

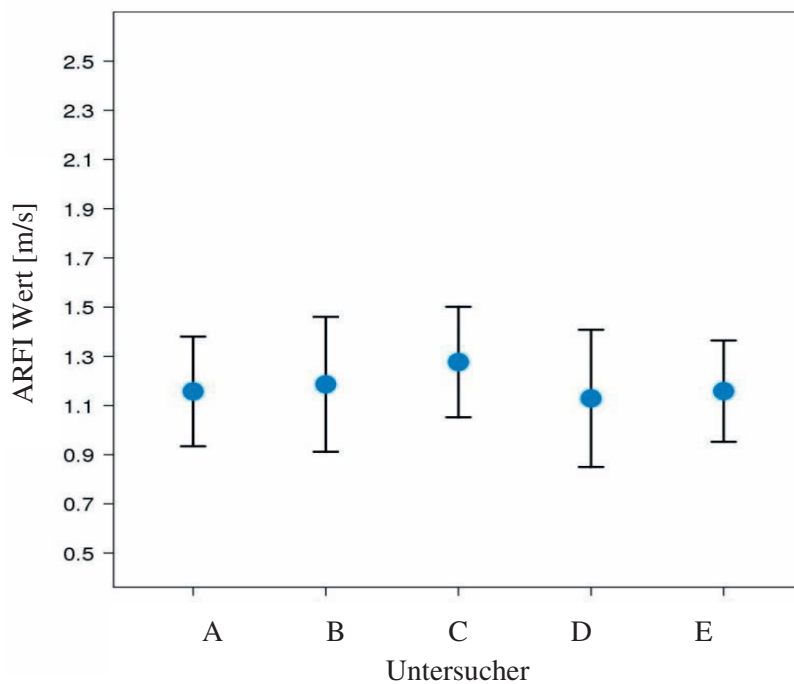


Abbildung 9: Vergleich der Untersucher

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in den erhobenen Mittelwerten der verschiedenen Untersucher ($p = 0,108$), jedoch aber in den jeweiligen Varianzen ($p < 0,001$).

Hier sind die ARFI Mittelwerte und Standardabweichungen der 5 Hauptuntersucher dargestellt. Die Punkte markieren den Mittelwert, mit der einfachen Standardabweichung als vertikale Linien.

3.1.3.7 Übersichtstabelle der Ergebnisse

Eine Übersicht aller Studienergebnisse zum Normkollektiv ist in der nachfolgenden Tabelle 4 gegeben.

Tabelle 4 Ergebnisübersicht der Analysen im Normkollektiv

Der erstellte Normwert betrug 1,16 m/s mit einer einfachen Standardabweichung von 0,14 m/s, der Normbereich lag somit zwischen 1,02 - 1,3 m/s.

Ein signifikanter Einfluss auf die ARFI Elastographie fand sich bei dem Geschlecht und dem gewählten Leberlappen. Signifikante Varianzunterschiede zeigten sich zwischen den Leberlappen, den Schallköpfen und den Untersuchern.

	Anzahl Patienten	Mittelwert (\pm SD) [m/s]	P-Wert
Mittelwert	132	1,16 (\pm 0,14)	
Alter	132		p = 0,533
Geschlecht (m)	61	1,19 (\pm 0,15)	p = 0,025*
Geschlecht (w)	71	1,13 (\pm 0,13)	
	Interaktionseffekt zur Pubertät		p = 0,076
rechter Leberlappen	128	1,14 (\pm 0,22)	p = 0,036* (Mittelwert) p < 0,001* (Varianz)
linker Leberlappen	99	1,19 (\pm 0,28)	
Messtiefe [cm]	132	3,18 (1,2 min. - 7,9 max.)	p = 0,066
Schallkopf 4C1	7	1,25 (\pm 0,18)	p = 0,966 (Mittelwert) p = 0,039* (Varianz)
Schallkopf 9L4	7	1,20 (\pm 0,09)	
Untersucher (A)	26	1,15 (\pm 0,22)	p = 0,108 (Mittelwert) p < 0,001* (Varianz)
Untersucher (B)	20	1,18 (\pm 0,27)	
Untersucher (C)	13	1,26 (\pm 0,22)	
Untersucher (D)	41	1,13 (\pm 0,28)	
Untersucher (E)	9	1,14 (\pm 0,21)	
andere Untersucher	23	1,13 (\pm 0,22)	

(* signifikant: p < 0,05)

3.2 Wertigkeit der ARFI Elastographie bei Leberpathologien in der Pädiatrie

3.2.1 Kollektiv der Patienten mit Leberpathologien

Es wurden 49 Untersuchungen an 34 Patienten, davon 11 Mädchen, mit primärer oder sekundärer Lebererkrankung durchgeführt. Die Altersspanne lag zwischen 10 Monaten und 29 Jahren, wobei der Altersdurchschnitt bei 10,5 Jahren ($\pm 7,0$ Jahre) lag. Bei den über 18 Jährigen ($n = 6$) handelte es sich um Patienten, welche sich aufgrund von kindlichen Herzfehlern in pädiatrischer Nachbetreuung befanden. Bei 13 Patienten lagen Mehrfachuntersuchungen vor (11 Zweifach- und 2 Dreifachuntersuchungen). Diese wurden für die Analyse und in der nachfolgenden Beschreibung als eigenständige Patientenzahl angesehen. Die häufigsten Grunderkrankungen waren die Zystische Fibrose ($n = 11$), Hepatitiden ($n = 4$) und kongenitale Herzfehler ($n = 25$), hierunter insbesondere das Hypoplastische Linksherzsyndrom mit nachfolgender Herztransplantation, der Morbus Fallot oder eine Transposition der großen Gefäße. Eine detaillierte Aufstellung der Grunderkrankungen ist der Tabelle 6 im Anhang (Seite 72) zu entnehmen.

Es wurden insgesamt 472 Einzelmessungen erhoben, von denen 17 Messungen bei mangelnder Qualität als Fehlmessungen von der Analyse ausgeschlossen wurden (3,6 %). Demnach wurden 455 Einzelmessungen analysiert, die Erfolgsrate lag damit bei 96,4 %.

3.2.2 Mittelwertbestimmungen und Vergleich zum Normwert

Bei 13 Patienten waren eindeutige Fibrose- oder Zirrhosezeichen im konventionellen Ultraschall zu detektieren (Gruppe A). Ihr Mittelwert für die ARFI Elastographie lag bei 2,03 m/s mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 0,41$ m/s. Geringe Fibrosezeichen (Gruppe B) zeigten 19 Patienten mit einem Gesamtmittelwert von 1,68 m/s ($SD \pm 0,28$ m/s), wobei der Mittelwert bei dem gleichzeitigen Vorliegen einer Stauungsleber ($n = 5$) bei 1,82 m/s ($SD \pm 0,35$ m/s), einer Steatosis hepatis ($n = 7$) bei 1,55 m/s ($SD \pm 0,11$ m/s) und einer Hepatitis ($n = 3$) bei 1,54 m/s ($SD \pm 0,1$ m/s) lag. Bei 17 Patienten zeigten sich keine Fibrosezeichen bei demnach reiner kardialer Leberstauung (Gruppe C). Der Gesamtmittelwert lag hier bei 1,76 m/s ($SD \pm 0,69$ m/s) und für die einzelnen Stauungsgrade bei 1,43 m/s ($SD \pm 0,32$ m/s) für Grad I ($n = 11$), bei 1,93 m/s ($SD \pm 0,11$ m/s) für Grad II ($n = 3$) und bei 2,77 m/s ($SD \pm 1,07$ m/s) für Grad III ($n = 3$).

Bei allen Gruppen war ein signifikanter Unterschied zu dem erstellten Normwert für die ARFI Elastographie von 1,16 m/s zu verzeichnen ($p \leq 0,001$), was in der nachfolgenden Abbildung 10 verdeutlicht wird. Ebenso verhielt es sich in den Untergruppen. Hier zeigte lediglich der kardiale Stauungsgrad III in Gruppe C keine Signifikanz, was sich jedoch aufgrund der hohen Standardabweichung erklären lässt. Die entsprechenden P-Werte sind der Tabelle 5 (Seite 32) zu entnehmen.

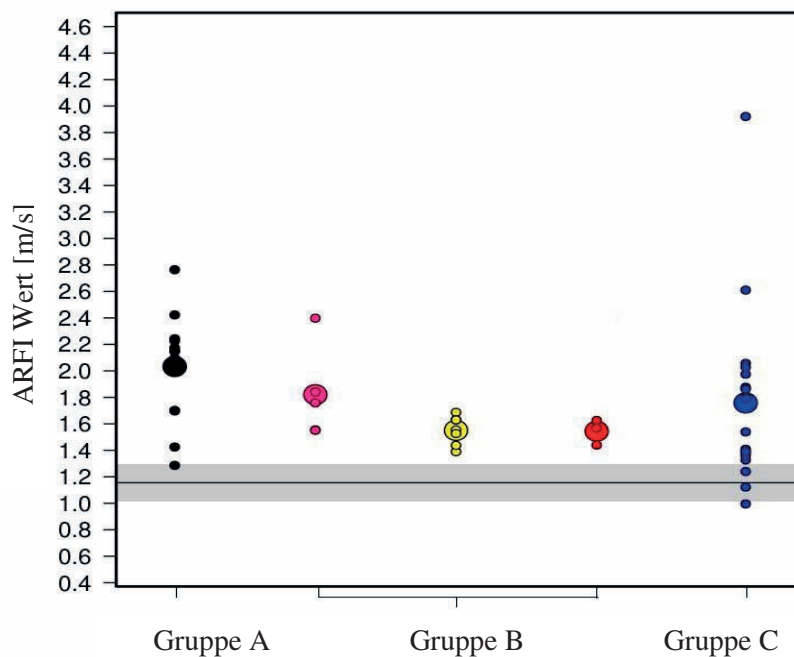


Abbildung 10: Vergleich der Gruppen mit verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen zum Normwert

Gruppe A (schwarz) mit eindeutigen Fibrosezeichen; Gruppe B (pink bis rot) mit geringen Fibrosezeichen, separiert nach verschiedenen Grunderkrankungen: kardiale Stauung (pink), Steatosis hepatis (gelb), Hepatitis (rot); Gruppe C (blau) kardiale Stauung ohne Fibrosezeichen.

Alle Gruppen zeigten einen signifikanten Unterschied zum eingezeichneten Normwert von 1,16 m/s ($\pm 0,14$ m/s) ($p \leq 0,001$), welcher als horizontale Linie innerhalb des grau unterlegten Normbereiches eingezeichnet ist. Zu den entsprechenden P-Werten siehe Tabelle 5 (Seite 32).

Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen sind durch einen großen Punkt gekennzeichnet, die kleinen Punkte stellen die einzelnen Mittelwerte der Patienten dar.

Tabelle 5: Mittelwertbestimmungen innerhalb der Gruppen mit verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen und Vergleich zum Normwert

Alle Gruppen und Untergruppen der verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen zeigten einen signifikanten Unterschied zum erstellten Normwert von 1,16 m/s ($\pm 0,14$ m/s), ($p \leq 0,001$). Lediglich die Untergruppe Stauungsgrad III in der Gruppe C zeigte knapp keine Signifikanz.

	Anzahl Patienten	Mittelwert (\pm SD) [m/s]	P – Wert
Gruppe A (eindeutige Fibrosezeichen)			
insgesamt	13	2,03 ($\pm 0,41$)	$p < 0,001^*$
Gruppe B (geringe Fibrosezeichen)			
insgesamt	19	1,68 ($\pm 0,28$)	$p < 0,001^*$
Stauungsleber	5	1,82 ($\pm 0,35$)	$p = 0,006^*$
Steatosis hepatis	7	1,55 ($\pm 0,11$)	$p < 0,001^*$
Hepatitis	3	1,54 ($\pm 0,1$)	$p = 0,01^*$
Sonstige	4	1,83 ($\pm 0,4$)	$p = 0,021^*$
Gruppe C (keine Fibrosezeichen bei kardialer Stauung)			
insgesamt	17	1,76 ($\pm 0,69$)	$p = 0,001^*$
Stauungsgrad I	11	1,43 ($\pm 0,32$)	$p = 0,008^*$
Stauungsgrad II	3	1,93 ($\pm 0,11$)	$p = 0,003^*$
Stauungsgrad III	3	2,77 ($\pm 1,07$)	$p = 0,06$

(* signifikant: $p < 0,05$)

3.2.3 Differenzierung von sonographischen Fibroseausprägungen

Um eine Differenzierungsmöglichkeit der verschiedenen sonographisch bestimmten Fibroseausprägungen durch die ARFI Elastographie zu untersuchen, erfolgte ein Vergleich der Gruppen A (eindeutige Fibrosezeichen), B (geringe Zeichen) und C (keine Fibrosezeichen bei gleichzeitiger kardialer Stauung) miteinander. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den ARFI Mittelwerten zueinander ($p = 0,135$), siehe dazu die nachfolgende Abbildung 11.

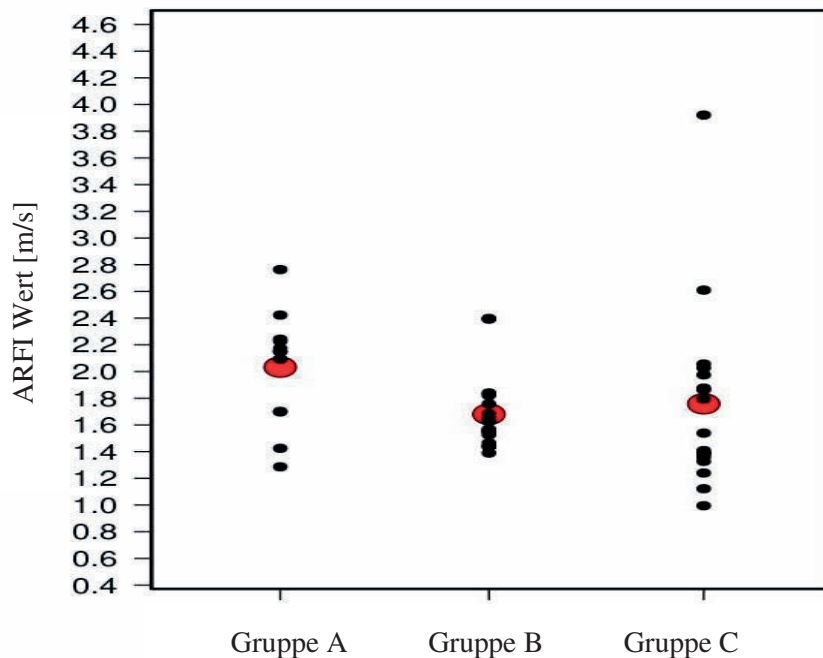


Abbildung 11: Vergleich der verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen

Es war kein signifikanter Unterschied in den ARFI Werten zwischen den Gruppen A, B oder C (eindeutige, geringe oder keine Fibrosezeichen bei gleichzeitiger kardialer Stauung) zu verzeichnen ($p = 0,135$).

Die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe sind durch einen großen Punkt markiert, die kleinen Punkte stellen die einzelnen Mittelwerte der Patienten dar.

3.2.4 Abhängigkeit von der Ätiologie einer Leberverhärtung

In der Gruppe B ließ sich durch den gemeinsamen Aspekt der geringen Fibroseausprägung in der Sonographie die Ätiologie der Leberverhärtung als variabler Parameter in den Untergruppen analysieren. Hierbei zeigten sich in der Analyse signifikante Unterschiede in den ARFI Mittelwerten je nach Grunderkrankung ($p = 0,045$). In der weiteren Aufsplittung in einem paarweisen T-Test zeigten sich die Werte bei einer Stauungsleber signifikant höher als bei einer Steatosis hepatis ($p = 0,031$), bei einer Hepatitis fiel das Ergebnis nur knapp nicht signifikant aus ($p = 0,079$). Die Werte einer Hepatitis und einer Steatosis hepatis unterschieden sich dagegen nicht voneinander ($p = 1,0$), vergleiche dazu die nachfolgende Abbildung 12.

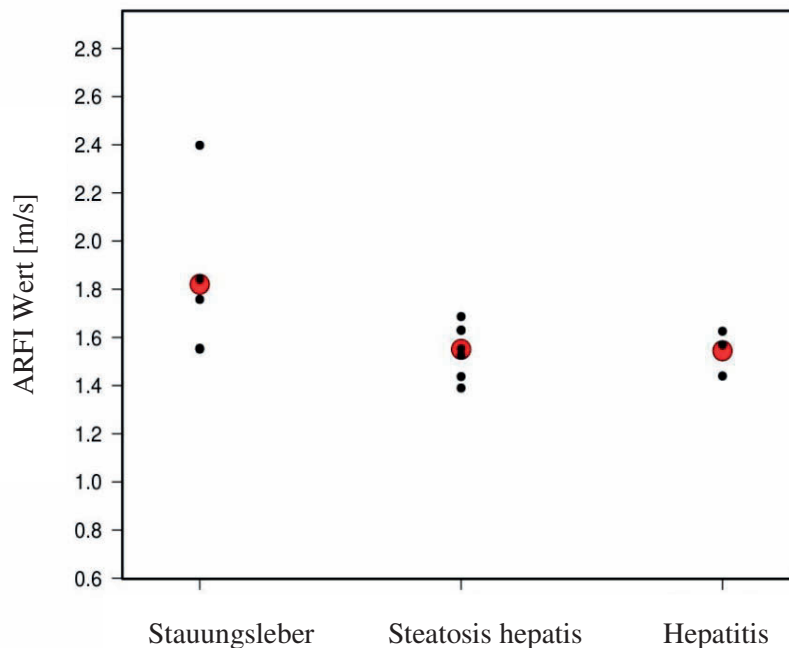


Abbildung 12: Vergleich verschiedener Ätiologien einer Leberverhärtung

Innerhalb der Gruppe B zeigten sich signifikant höhere Werte bei einer Stauungsleber ($n = 5$) als bei einer Steatosis hepatis ($n = 7$) ($p = 0,031$). Nicht signifikant unterschiedlich zeigten sich die Werte einer Stauungsleber zu einer Hepatitis ($n = 3$) ($p = 0,079$) oder zwischen einer Steatosis hepatis und einer Hepatitis ($p = 1,0$).

Die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe sind durch einen großen Punkt markiert, die kleinen Punkte stellen die einzelnen Mittelwerte der Patienten dar.

3.2.5 Graduierung einer reinen kardial bedingten Stauungsleber

In der Gruppe der Patienten mit reiner kardial bedingter Stauungsleber ohne Fibrosezeichen (Gruppe C) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der verschiedenen Stauungsgrade ($p = 0,003$). Bei dem anschließenden paarweisen T-Test lag die Signifikanz zwischen den sonographischen Stauungsgraden I und III ($p = 0,003$), nicht jedoch zwischen den Graden I und II ($p = 0,418$) oder zwischen den Graden II und III ($p = 0,158$). Insgesamt zeigte sich eine signifikant positive Korrelation der ARFI Werte zu den Stauungsgraden ($p = 0,001$). Auch ein Bezug der ARFI Werte zu den BNP-Werten, als Anhalt für das Ausmaß der kardialen Stauung, zeigte eine signifikant positive Korrelation ($p < 0,001$), siehe dazu die nachfolgende Abbildung 13.

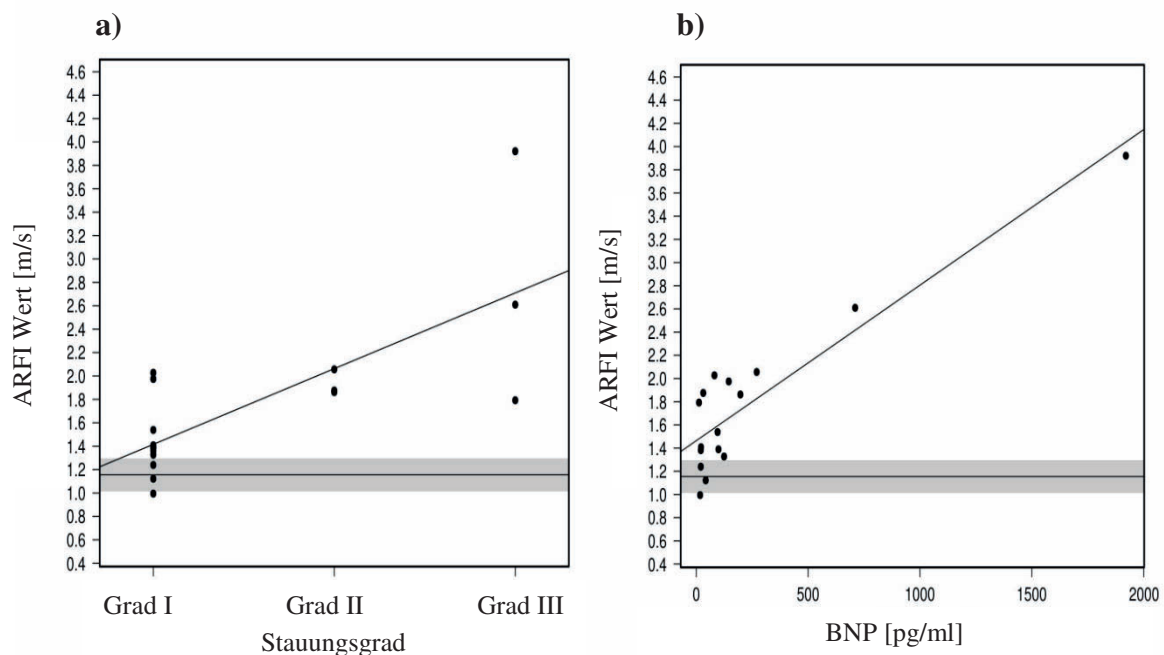


Abbildung 13: Korrelation der ARFI Werte mit sonographisch bestimmten Stauungsgraden (a) und dem BNP Wert (b)

- a) Bei kardial bedingter Stauung ohne Fibrosezeichen zeigte sich eine signifikant positive Korrelation der ARFI Werte zu den einzelnen Stauungsgraden ($p = 0,001$). Die Grade I und III unterschieden sich signifikant voneinander ($p = 0,003$).
- b) Auch der BNP Wert, als Anhalt für das Ausmaß der kardialen Stauung, zeigte eine signifikant positive Korrelation zum ARFI Wert ($p < 0,001$). Der graue Bereich markiert den Normbereich mit dem erstellten Normwert als durchgehende Linie. Die Punkte stellen die einzelnen Mittelwerte der Patienten dar.

4. Diskussion

4.1 Normwert für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen

Die Erstellung eines Normwertes für Kinder und Jugendliche trägt entschieden zur Etablierung der ARFI Elastographie in der pädiatrischen Leberdiagnostik bei. Sie schafft die Basis zur eindeutigen Beurteilung und Einstufung pathologischer Leberveränderungen. Durch die Analyse der Messwerte der 132 lebergesunden Kinder und Jugendlichen im Alter zwischen 3 Tagen und 17 Jahren konnte ein Normwert für die ARFI Elastographie von 1,16 m/s mit einer Standardabweichung (SD) von 0,14 m/s erstellt werden. Damit ergibt sich ein Normbereich von 1,02 m/s bis 1,3 m/s innerhalb einer Standardabweichung (vergleiche dazu Abbildung 4, Seite 22).

Bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Studienergebnisse im Oktober 2012 [41] war ein solcher für ein großes pädiatrisches Kollektiv in der Literatur noch nicht beschrieben worden [42]. Lediglich Noruegas et al. [43] hatten in einer Studie zur ARFI Elastographie bei chronisch kranken Kindern mit Leberfibrose einen Mittelwert von 1,11 m/s (SD 0,12) für ihre Kontrollgruppe mit 20 gesunden Kindern berichtet. Mittlerweile sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen gesunder Kinder und Jugendlicher erschienen. Hanquinet et al. [44] erhielten bei 103 untersuchten Kindern einen Mittelwert von 1,12 m/s (SD 0,13 m/s). Zu einem gleichen Mittelwert kamen Lee et al. [45] bei 202 Kindern (SD 0,014 m/s). Fontanilla et al. [46] untersuchten 60 Kinder jeweils mit zwei verschiedenen Schallköpfen und erhielten dabei Mittelwerte für den rechten Leberlappen von 1,19 m/s (SD 0,13 m/s) mit dem 4C1 Schallkopf und 1,15 m/s (SD 0,15 m/s) mit dem 9L4 Schallkopf. Matos et al. [47] erhielten etwas niedrigere Werte von 1,07 m/s (SD 0,10 m/s) bei 150 lebergesunden Kindern.

Die Ergebnisse ähnlich großer Fallstudien zu Normalwerten der ARFI Elastographie bei lebergesunden Erwachsenen lagen in einem vergleichbaren Bereich wie der von uns erstellte Normwert von 1,16m/s (SD 0,14 m/s) [31]. So wurden beispielsweise Mittelwerte von 1,197 m/s (SD 0,25 m/s) [48] oder 1,15 m/s (SD 0,21 m/s) [49] beschrieben. Andere erhielten etwas niedrigere Mittelwerte zwischen 1,03 m/s und 1,08 m/s mit Standardabweichungen zwischen 0,11 m/s und 0,15 m/s [50 - 52]. Ebenso beschrieben weitere Studien mit kleineren lebergesunden Kontrollgruppen Mittelwerte

zwischen 1,01 m/s und 1,16 m/s [24, 37, 53 - 59]. Es finden sich allerdings vereinzelt Studien mit außergewöhnlich hohen Werten (1,59 - 1,78 m/s) [60, 61], welche als Ausnahmen betrachtet werden können [31, 62].

4.2 Einflussfaktoren auf die ARFI Elastographie

4.2.1 Einfluss des Alters

In vielen medizinischen Aspekten sind Referenzwerte für Kinder durch wachstums- und/oder entwicklungsbedingte Änderungen auf Altersgruppen bezogen. So liegen beispielsweise die Normalwerte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bei Neugeborenen bei unter 110 U/L, wobei sie dann stetig fallend im Säuglingsalter nur noch bei unter 80 U/L, bei Kleinkindern unter 50 U/L und schließlich bei älteren Kindern und Jugendlichen unter 35 U/L liegen [63]. Daher war es naheliegend einen Effekt des Alters auf die ARFI Elastographie zu prüfen.

Die Altersspanne in unserem Normkollektiv reichte von 3 Tage alten Neugeborenen bis zu 17 jährigen Jugendlichen (im Mittel 9,2 Jahre (\pm 4.6 Jahre)). Es zeigte sich bei der Analyse kein signifikanter Unterschied des Mittelwertes zwischen den einzelnen Lebensjahren ($p = 0,533$), siehe Tabelle 3 (Seite 23). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit zahlreichen Studien, sowohl bei Kindern [44], als auch bei Erwachsenen [48 - 50, 53, 54, 64, 65]. Hierzu sind nur wenige Ausnahmen, mit uneinheitlichen Ergebnissen zu nennen. Bei Lee et al. [45] ergab sich eine Signifikanz bei Kindern über 10 Jahren erst nach Einteilung in Altersgruppen, nicht aber bei allgemeiner Analyse. Matos et al. [47] beschrieben dagegen einen signifikanten Einfluss nur in der Altersgruppe der 0 - 5 Jährigen. Sie sehen den Grund insbesondere in der Agilität und der fehlenden Kooperation der 0 - 2 Jährigen während der Untersuchung. Fontanilla et al. [46] fanden einen geringen Effekt des Alters lediglich im linken Leberlappen und bei Verwendung des 9L4 Schallkopfes. Dieser wurde von den Autoren als nicht relevant eingestuft. Auch in vielen Studien zur Transienten Elastographie bei Kindern und Erwachsenen zeigte sich keine Altersabhängigkeit zur ermittelten Lebersteifigkeit [3, 17, 25, 27]. Lediglich Engelmann et al. [66] beschrieben eine Signifikanz. Jedoch verwendet diese Studie verschiedene Sondengrößen (S1, S2 und M) zur Messung der Kinder ohne dabei Parallelmessungen durchzuführen. Dadurch ist eine Verzerrung der Daten nicht auszuschließen [67].

Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gibt es uneinheitliche Ergebnisse zur Altersabhängigkeit des ARFI Wertes. So erhielten Goertz et al. [58] eine Signifikanz nur in der Pathologiegruppe, nicht jedoch in der gesunden Kontrollgruppe. Als Vermutung nennen die Autoren die über Jahre andauernde langsame Progredienz der Fibrosierung als ursächlich. Andere konnten einen Unterschied zwischen Gesunden und Kranken jedoch nicht bestätigen [3, 68].

Abschließend betrachtet erscheint die Notwendigkeit einer Alterseinteilung für den Normbereich der ARFI Elastographie für Kinder und Jugendliche nicht gegeben.

4.2.2 Einfluss des Geschlechtes

Entgegen der Ergebnisse vieler Studien zu gesunden Kindern und Erwachsenen [44, 48 - 50, 53, 54], als auch zu Patienten mit chronischen Lebererkrankungen [56, 58, 68], zeigte sich in unserem Normkollektiv ein signifikanter Einfluss des Geschlechtes mit höheren ARFI Werten bei Jungen als bei Mädchen ($p = 0,025$) (siehe auch Abbildung 5 a), Seite 24). Lediglich Liao et al. [65] beschrieben ebenfalls signifikant höhere Mittelwerte des männlichen Geschlechtes. Jedoch wurde häufiger eine Tendenz zu höheren Werten bei Jungen beschrieben, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen [46, 47]. In einer Vergleichsstudie zwischen ARFI Elastographie und Transienter Elastographie von Horster et al. [64] war in der mit ARFI Elastographie gemessenen Gruppe kein Unterschied zwischen den Geschlechtern zu verzeichnen, sondern nur in der mit TE untersuchten Gruppe. Bei einem Vergleich mit weiteren Studien mit TE bei Gesunden fällt tatsächlich auf, dass bei vielen das Geschlecht als signifikanter Einflussfaktor gilt [25, 69, 70]. Dies scheint sich jedoch vor allem auf erwachsene Kollektive zu beschränken. In Studien mit Kindern ergab sich keine Signifikanz, weder bei Gesunden [27], noch bei chronisch Lebererkrankten [17]. Dies zeigte sich auch in einer Studie von Menten et al. [3] mit 134 an Zystischer Fibrose (CF) erkrankten Patienten und 31 gesunden Kindern als Kontrollgruppe. Die CF-Gruppe bestand aus Kindern und Erwachsenen im Alter zwischen 0 - 45 Jahren. Es zeigte sich eine Signifikanz zwischen den Geschlechtern lediglich in der gemischten CF Gruppe, nicht aber bei den gesunden Kindern. Dies wird von den Autoren mit einem erhöhten Risiko des männlichen Geschlechtes an CF-assoziierten Lebererkrankungen zu leiden begründet.

Denkbar sind jedoch auch geschlechtshormonelle Gründe, so dass sich Unterschiede erst ab dem Pubertätsalter ergeben. So gibt es aus der medizinisch-biochemischen Forschung die Vermutung, dass Östrogen einen antifibrogenen Effekt auf das Lebergewebe hat, da es die Proliferation der hepatischen Sternzellen hemmt, welche wesentlich an der Kollagensynthese beteiligt sind [71, 72]. Bei einem Rattenexperiment zeigte sich bei kastrierten Weibchen eine zunehmende Fibrosierung, die sich dagegen bei Substitution von Östrogen nicht einstellte [71].

Studien mit Transienter Elastographie bei gesunden Erwachsenen erhielten in diesem Zusammenhang tatsächlich bei Männern höhere Werte der Lebersteifigkeit als bei Frauen [69, 70]. Dem weiblichen Geschlecht wird damit eine intrinsisch bedingte geringere Gewebesteifigkeit zugesprochen [70]. Ebenso erhielt eine Studie mit 240 gesunden Kindern signifikant höhere TE-Werte bei Jungen als bei Mädchen ab einem Alter von über 11 Jahren. Bei jüngeren Kindern war dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern erkennbar [66].

Die Idee des Einflusses von Geschlechtshormonen auf die Lebersteifigkeit aufgreifend haben wir in unserem Normkollektiv einen exemplarischen Vergleich zwischen zwei Altersgruppen, vor bzw. nach mutmaßlichem Beginn der Pubertät, getätigt. Da nach Tanner et al. [73] die ersten Pubertätsanzeichen mit dem 8. Lebensjahr beginnen wurde dies als der Umschlagpunkt für die Gruppeneinteilung definiert. Die Gruppe A bestand demnach aus Kindern von 0 - 7 Jahren, bei denen von gleich hohen Östrogenspiegeln beider Geschlechter ausgegangen wurde. Neugeborene haben zwar bis zu 8 Wochen postpartum von der Mutter ein höheres Spiegelniveau, zeigen dadurch aber auch keinen Geschlechtsunterschied bezüglich des Spiegels. Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren wurden der Gruppe B zugewiesen, wobei davon ausgegangen wurde, dass die Mädchen pubertätsbedingt bereits einen höheren Östrogenspiegel hatten als die Jungen. Der Theorie des antifibrogenen Effektes des Östrogens zufolge erwartete man nun niedrigere ARFI Werte bei den Mädchen in Gruppe B, nicht jedoch in Gruppe A. Unsere Analyse ergab jedoch keine signifikante Interaktion des Geschlechtes mit dem Alter in den beiden Altersgruppen vor oder nach mutmaßlichem Beginn der Pubertät ($p = 0,276$), womit sich die Theorie in unserem Kollektiv nicht bestätigen ließ (siehe auch Abbildung 5 b), Seite 24). Dieses Ergebnis ist jedoch als exemplarisch anzusehen, da keine tatsächlichen Östrogenspiegel per Blutanalyse erhoben worden sind und die Gruppierung der Kinder lediglich nach vermuteten Spiegelverhältnissen aufgrund des

Alters erfolgte. Es sind weiterführende Studien nötig, welche direkt den Effekt des Östrogens und damit des Geschlechtes auf die Elastizität des Lebergewebes untersuchen und analysieren in wie weit dies bei der ARFI Elastographie berücksichtigt werden sollte. Ebenso sollte ein gezielter Vergleich zwischen ARFI Elastographie und TE stattfinden, um zu klären ob eine der Methoden bezüglich des Geschlechtseinflusses sensitiver ist als die andere.

4.2.3 Vergleich der Leberlappen

Im Gegensatz zum Einfluss des Geschlechtes auf die ARFI Werte stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich eines Vergleiches der beiden Leberlappen im Einklang mit der bisherigen Literatur. Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer Mittelwert im rechten Leberlappen als im linken (1,14 m/s vs. 1,19 m/s; $p = 0,036$), vergleiche dazu Abbildung 6 (Seite 25). Diesen Effekt beschrieben auch Fontanilla et al. [46] (1,19 m/s rechts vs. 1,27 m/s links (4C1 Schallkopf)) oder auch Matos et al. [47] (1,07 m/s rechts vs. 1,21 m/s links) bei lebergesunden Kindern, ebenso wie zahlreiche Studien bei lebergesunden Erwachsenen [58, 61, 64, 68]. Auch bei chronisch Kranken war dieses Ergebnis zu verzeichnen [58, 74]. Jedoch wurde die Größe des Unterschiedes zwischen den Lappen mit fortschreitender Fibrosierung kleiner und war bei manifester Zirrhose nicht mehr signifikant [68, 75]. Auch scheint die Zuverlässigkeit der Messungen im rechten Lappen höher zu sein. Wir konnten eine 30 % signifikant niedrigere Varianz rechts versus links feststellen ($p < 0,001$), ähnlich zu anderen Studien, sowohl bei Lebergesunden als auch bei Erkrankten [58, 64, 74]. Bestimmungen zur Diagnosesicherheit der ARFI Elastographie zu Fibrosestadien über eine Analyse der AUROC mit histologischen Befunden als Referenz zeigten ebenso eine höhere Validität im rechten Leberlappen als im linken (rechts / links (0,91 / 0,77)) [75].

In der Literatur existieren verschiedene Theorien über die Zusammenhänge der höheren Mittelwerte und Standardabweichungen im linken Leberlappen. Es werden anatomische Gründe genannt, wie die Nähe zur pulsierenden Aorta [74] oder eine kardiovaskuläre Kompression durch die direkte Angrenzung an die Vena cava [61]. Auch wird eine mögliche stärkere Kompression durch den Schallkopf auf den direkt unter dem Weichteilgewebe gelegenen linken Leberlappen in Erwägung gezogen [61]. Wir vermuten als vorherrschende Ursache das geringere Volumen des linken Leberlappens im Vergleich zum rechten. Zum Einen ist dadurch eine optimale ROI Positionierung

erschwert, was sich auch in der Fehlmessungsrate widerspiegelt. So berichteten Horster et al. [64] von einer Fehlerrate von 14,1 % im linken Leberlappen versus 2,8 % im rechten. Auch in der vorliegenden Studie stammten 62,5 % aller Fehlmessungen aus dem linken Leberlappen. Zum Anderen resultieren daraus häufiger Messungen in geringen Messtiefen und damit in Nähe zur straffen Leberkapsel. Dies kann die ARFI Werte beeinflussen, wie das nachfolgende Kapitel verdeutlicht.

4.2.4 Einfluss der Messtiefe

In dem vorliegenden pädiatrischen Kollektiv wurden ARFI Werte in Messtiefen ab 1,2 cm bis maximal 7,9 cm erhoben. Messungen unmittelbar nahe der straffen Leberkapsel wurden bewusst vermieden. Es zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen der gewählten Tiefe und den ermittelten Werten ($p = 0,066$), siehe Abbildung 7 (Seite 26). Die Ergebnisse in der Literatur sind diesbezüglich diskrepant. So wird in einer pädiatrischen Studie ebenso kein signifikanter Einfluss bei Tiefen von 3 - 5 cm beschrieben [44], in einer weiteren jedoch eine Abhängigkeit ab einem Alter von 6 Jahren [47]. Bei Erwachsenen wurden insbesondere bei superfiziellen Messungen in unmittelbarer Nähe der straffen Leberkapsel signifikant höhere ARFI Werte beschrieben [61] und zum Teil auch geringere Erfolgsraten [76]. Sporea et al. [77] beschrieben für eine Messtiefe direkt unterhalb der Leberkapsel in 0 - 1 cm einen höheren Mittelwert als solche in 1 - 2 cm oder 2 - 3 cm Tiefe (2,1 m/s vs. 1,36 m/s bzw. 1,3 m/s). Auch die Standardabweichung war in 0 - 1 cm fast doppelt so hoch (1,01 m/s vs. 0,55 m/s bzw. 0,49 m/s). In der Analyse zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit der Werte zur Messtiefe, jedoch wurden die Messungen in 0 - 1cm hierbei nicht einbezogen. Es bleibt unklar in wie weit ein Einschluss das Ergebnis hinsichtlich eines Einflusses der Messtiefe unterhalb der Leberkapsel verändert hätten. Studien mit chronisch Kranken fanden für subkapsuläre Messungen in 1 - 2 cm Tiefe eine Signifikanz, nicht aber für Tiefen in 3 - 6 cm [78] sowie eine schlechtere Fibroseerkennung subkapsulär [79]. Jedoch gibt es auch Studien, die keine Abhängigkeit von der Messtiefe beschreiben [54] oder einen umgekehrten Zusammenhang von höheren Werten bei hohen Tiefen statt in superfiziellen Messungen fanden [80].

Ein Punkt der bei einem Literaturvergleich allerdings zu bedenken ist, ist eine fehlende einheitliche Definition der Messtiefe, was die Interpretation der Daten erschwert. In der

vorliegenden Studie wurde die vom Gerät direkt angegebene Strecke vom Schallkopf ab Hautniveau bis zur ROI betrachtet, wie es häufig der Fall ist [44, 76]. Dies ist von hoher Praktikabilität, die insbesondere bei zum Teil sehr agilen pädiatrischen Patienten von großer Bedeutung ist, um zügig eine optimale Messposition zu finden, ohne zusätzliche Messungen am B-Bild durchzuführen. Eine andere Variante ist es die Messung der Strecke erst ab der Leberkapsel bis zur ROI zu betrachten [77] oder aber tiefe Messungen als solche im Patienten maximal möglich zu beschreiben und superfizielle Messungen als solche direkt unterhalb der Leberkapsel zu definieren, ohne spezifische Zentimeterangabe [61].

Zur abschließenden Klärung des Einflusses der Messtiefe auf die ARFI Werte sind daher weitere Studien nötig, die eine einheitliche Definition der Tiefe verwenden.

4.2.5 Schallkopfvergleich - 4C1 versus 9L4

In der konventionellen Abdomensonographie wird zur Leberdarstellung bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 5 Jahren aufgrund des geringen Körpervolumens vorzugsweise der hochfrequente 9L4 Schallkopf (4,0 - 9,0 MHz) mit optimaler Darstellung in geringen Tiefen verwendet. Der 4C1 Schallkopf weist durch die niederfrequente Bandbreite höhere Eindringtiefen auf (2,0 - 4,0 MHz) und ist damit für die Untersuchung von älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen optimal geeignet. Es ist demnach naheliegend auch für die Durchführung der ARFI Elastographie die entsprechend optimalen Schallköpfe zu verwenden. Dies gilt nicht zuletzt auch im Hinblick auf die bereits erwähnte kleinere ROI des 9L4 Schallkopfes von 0,5 x 0,5 cm im Gegensatz zu 1,0 x 0,5 cm bei dem 4C1 Schallkopf. Diese erlaubt insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern eine leichtere optimale Platzierung innerhalb des wesentlich geringeren Leberparenchyms. Eine Volumetriestudie bei Gesunden verdeutlicht die Unterschiede eindrucklich: Säuglinge hatten ein Lebervolumen von $178.2 \pm 81.9 \text{ cm}^3$, Kleinkinder bereits von $425.9 \pm 94.9 \text{ cm}^3$ und junge Erwachsene dagegen von $1114.3 \pm 192.9 \text{ cm}^3$ [81].

Die vorliegende Normwerterstellung für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen beschränkte sich auf die Verwendung des 4C1 Schallkopfes, da eine Software-Unterstützung der ARFI Technologie für den 9L4 Schallkopf erst gegen Ende des Studienzeitraumes ab Juli 2011 zur Verfügung stand. Um die Frage der

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine Verwendung des 9L4 zu klären, erhielten exemplarisch insgesamt 7 Kinder unseres Kollektives Parallelmessungen mit beiden Schallköpfen. Bei der Vergleichsanalyse ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten ($p = 0,966$), jedoch eine signifikant höhere Varianz des 4C1 Schallkopfes ($p = 0,039$) (siehe Abbildung 8, Seite 27), welche wir der größeren ROI mit schwierigerer guter Platzierung bei kleinem Lebervolumen zuschreiben.

Nachfolgende pädiatrische Studien mit größeren Fallzahlen erhielten gleichermaßen keinen signifikanten Unterschied, unabhängig davon ob nur jüngere Kinder unter 5 Jahren mit dem 9L4 Schallkopf untersucht wurden [44] oder aber Doppelmessungen mit beiden Schallköpfen getätigt wurden, wie bei Fontanilla et al. [46]. Hier erhielten 60 Kinder im Alter von 0 - 14 Jahren je 5 Messungen mit jedem Schallkopf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied, weder der Mittelwerte, noch der Standardabweichungen (4C1: 1,19 m/s (SD 0,13 m/s) vs. 9L4: 1,15 m/s (SD 0,15 m/s)). Lediglich in der Altersgruppe mit Kindern unter einem Monat zeigten sich signifikant niedrigere Mittelwerte mit dem 9L4 Schallkopf, auch dies werten wir im Rahmen des sehr geringen Lebervolumens bei Säuglingen.

Bei gesunden Erwachsenen gibt es dagegen uneinheitliche Ergebnisse, je nach Frequenzbereich der verwendeten Schallköpfe. Direkte Vergleiche unterschiedlicher Frequenzbandbreiten (4C1 vs. 9L4) ergaben signifikant höhere ARFI Werte bei dem höher frequenten Schallkopf [53]. Nicht so jedoch bei einem Vergleich zweier niedrigfrequenter Schallköpfe (4C1 vs. 4V1; beide 2 - 4,0 MHz) [64].

Eine Erklärung zu diesen Ergebnissen sehen wir vor allem in den bereits beschriebenen unterschiedlichen Eindringtiefen der Frequenzbandbreiten. Der hochfrequente 9L4 stößt bei Erwachsenen mit seiner geringen Eindringtiefe von ca. 6 – 7 cm leicht an seine Grenzen, da zusätzlich eine meist dickere Muskel- und Fettschicht durchdrungen werden muss. Daraus resultieren vermutlich vermehrt oberflächlich gemessene ARFI Werte, welche wie bereits erwähnt signifikant höher ausfallen können (vergleiche dazu das Kapitel: Einfluss der Messtiefe, Seite 41). Bei Kindern dagegen liegen die erforderlichen ARFI Messtiefen im Darstellungsbereich beider Frequenzbandbreiten.

Aufgrund der nahezu einheitlichen Ergebnisse bei Kindern kann von einer guten Übertragbarkeit des von uns mit dem 4C1 Schallkopf erstellten Normbereiches auch auf ARFI Messungen mit dem 9L4 Schallkopf ausgegangen werden. Damit kann dieser bei Kindern und Jugendlichen als allgemein anwendbar angesehen werden.

4.2.6 Untersuchervergleich

Als weiterer wichtiger potentieller Einflussfaktor auf die ARFI Werte sind die verschiedenen Untersucher der Messungen betrachtet worden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten ($p = 0,108$), lediglich unterschieden sich die Varianzen signifikant voneinander ($p < 0,001$), siehe auch Abbildung 9 (Seite 28). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der bisherigen Literatur für Kinder und Erwachsene [44, 57, 60, 61, 76]. Eine Studie, welche den Aspekt der Reproduzierbarkeit der ARFI Elastographie per Intra-Klassen-Korrelation (Intraclass Correlation Coefficient (ICC)) untersuchte, erhielt eine gute Übereinstimmung der Messwerte, sowohl innerhalb eines Untersuchers bei Wiederholungsmessungen (Intraobserver ICC: 0,90), als auch bei einem Vergleich der Untersucher untereinander bei der Messung des selben Patienten (Interobserver ICC: 0,81) [82]. Auch bei chronischer Leberfibrose zeigten sich entsprechende signifikante Korrelationen [83].

Demnach wird die ARFI Elastographie dem Ziel einer objektiven Quantifizierung der Gewebesteifigkeit durch eine gute Reproduzierbarkeit gerecht.

4.2.7 Weitere mögliche Einflussfaktoren

4.2.7.1 Einfluss des Body Mass Index (BMI)

Zahlreiche Studien mit Transienter Elastographie (TE) berichten von erhöhten Fehlerraten bei Adipositas [23, 27, 84] sowie auch bei Kachexie [26]. Zur Beeinflussung auf den Elastographie Wert selbst gibt es verschiedene Ergebnisse [25, 69]. Da zu Studienbeginn diesbezüglich noch keine Untersuchungen zur ARFI Elastographie vorlagen, war ein BMI im physiologischen Bereich eines der Einschlusskriterien in unserem Normkollektiv, um eine mögliche Beeinflussung von vornherein auszuschließen. Des Weiteren konnte dadurch ein normalgewichtiges Kollektiv für die Erstellung des Normbereiches erreicht werden.

Mittlerweile sind einige Studien bei Kindern und Erwachsenen zur Beeinflussung der ARFI Elastographie durch den BMI erschienen. Größtenteils wird kein signifikanter Einfluss beschrieben, weder bei Gesunden [46, 50], noch bei chronisch Erkrankten [56, 59, 68, 85, 86]. Vereinzelt fanden dagegen einen Einfluss des BMI [53, 64]. Zu Bedenken ist bei diesem Literaturvergleich jedoch, dass eine Vielzahl der Studien in ihren Kollektiven lediglich norm- bis übergewichtige oder auch

ausschließlich normgewichtige Patienten hatten, was eine Beurteilung zum Einfluss des BMI einschränkt, wie bereits von anderen Autoren angemerkt worden ist [46]. Bei selektiver Betrachtung der Ergebnisse von Studien, die auch Patienten mit Adipositas untersuchten sind die Ergebnisse einheitlich ohne signifikanten Einfluss [33, 54, 58]. Dazu erscheint eine Studie von Palmeri et al. [87] besonders repräsentativ. Es wurden unter anderem 108 lebergesunde Erwachsene mit Adipositas zwischen Grad 1 - 2 untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss, jedoch eine höhere Fehlerrate mit ansteigendem BMI, was auch von anderen Autoren beschrieben worden ist [82, 88].

4.2.7.2 Einfluss der Nahrungsaufnahme

Bezüglich der Nahrungsaufnahme am Tag der Untersuchung als Einflussfaktor auf die ARFI Elastographie gibt es unterschiedliche Aussagen in der Literatur. Einige Studien empfehlen eine Messung im nüchternen Zustand. Zum Einen da eine bessere Schallsituation mit verbesserter Sichtbarkeit der Leber zu erwarten sei [64]. Zum Anderen fanden sich auch signifikant höhere ARFI Werte nach 30 und 60 Minuten postprandial, im Gegensatz zu Personen, die zuletzt vor 8 Stunden Nahrung zu sich nahmen. Eine Normalisierung war nach 2 bis 3 Stunden zu verzeichnen, je nach Kaloriengehalt der Mahlzeit [53, 89]. Als ursächlich wurde ein steigender arterieller und portaler Blutfluss unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme vermutet [53]. Jedoch hat eine andere Studie trotz eines per Dopplermessungen nachgewiesenen erhöhten portalen Blutflusses direkt nach der Nahrungsaufnahme keinen signifikanten Unterschied zu nüchternen Patienten erhalten [76]. Eine weitere Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis ohne Signifikanz zwischen nicht nüchternen Patienten und solchen die 8 Stunden nüchtern waren [54]. Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage sind demnach weitere Studien diesbezüglich nötig.

In der vorliegenden Studie fand die Nahrungsaufnahme der Patienten am Untersuchungstag keine Berücksichtigung. Lediglich wurde auf eine sogenannte „Hungerleber“ geachtet, welche in der B-Bild Sonographie aufgrund des niedrigen Glykogengehaltes echoarm erscheint. Um einen potentiellen Einfluss auszuschließen, aber nicht zuletzt auch durch das Nicht-Erfüllen des Einschlusskriteriums eines unauffälligen Ultraschallbefundes mit normaler Echogenität, wurden Patienten mit Hungerleber aus der Studie ausgeschlossen.

4.3 Erfolgsrate und Praktikabilität der ARFI Elastographie bei Kindern

Neben einer Normwerterstellung und Analyse von Einflussfaktoren ist zur Etablierung der ARFI Elastographie bei Kindern auch die Frage nach einer zuverlässigen und praxisnahen Durchführbarkeit der Methode von großer Bedeutung. Insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen ergeben sich spezielle Problematiken.

Die atembedingte Mitbewegung der Leber durch die Verbindung mit dem Zwerchfell über das Ligamentum coronarium kann zu Schwierigkeiten bei den ARFI Messungen führen, weshalb diese bei Erwachsenen im Allgemeinen während eines einfachen kurzen Atemstopps durchgeführt werden [86]. Bei Säuglingen und Kleinkindern, die selbstverständlich noch keine Atemkooperation leisten können, sind zusätzlich physiologische Aspekte herausfordernd. Zum Einen ist die kindliche Atemfrequenz mit ca. 30 – 50 mal pro Minute bei Säuglingen oder 15 - 20 mal pro Minute bei Kleinkindern wesentlich höher als bei Erwachsenen (ca. 12 - 15/min). Zum Anderen sind Säuglinge und Kleinkinder aufgrund von eher horizontal verlaufender Rippen, welche wenig Möglichkeit der Thoraxerweiterung bieten, auf eine vermehrte Zwerchfellatmung angewiesen. Um dennoch bei dieser Altersgruppe erfolgreiche ARFI Messungen durchführen zu können und einen ähnlichen Zustand mit nur minimaler Zwerchfellbewegung zu erhalten, wurden Kleinkinder in der vorliegenden Studie zum kontinuierlichen Erzählen animiert. Bei Säuglingen dagegen wurden die Messungen bevorzugt während kontinuierlichen Schreiens getätigt. Das dabei produzierte Valsalva Manöver hat nach Angaben in der Literatur keinen Einfluss auf die ARFI Werte [53, 64], ebenso wenig wie eine tiefe In- oder Expiration [53, 76].

In unserem Kollektiv waren alle Messversuche in jeglichen Altersgruppen uneingeschränkt durchführbar. Die Erfolgsrate lag bei 95,43 %. Frustrane Messversuche durch atembedingte Bewegungsstörungen gab es keine. Die von der Analyse ausgeschlossenen Werte (4,57 % der Gesamtmesswerte) resultierten vor allem durch Fehlplatzierungen der ROI im Leberparenchym, so dass die zuvor beschriebenen Qualitätskriterien nicht erreicht worden sind (82,49 % der Fehlmessungen), siehe dazu im Kapitel Material und Methode: ARFI Elastographie (Seite 17). Die übrigen 17,51 % waren überwiegend Fehler in der Messeinstellung oder der Systemspeicherung. Es zeigte sich keine Häufung in einer bestimmten Altersgruppe.

Andere pädiatrische Studien erzielten aber auch bei freiem Atmen der Säuglinge und Kleinkinder Erfolgsraten zwischen 94,5 % und 97 %. Die fehlerhaften oder nicht

durchführbaren Messungen beschränkten sich jeweils auf Kinder im Alter von unter 3 Jahren [44, 45]. Die Ursachen sehen die Autoren in der bereits erwähnten für Säuglinge und Kleinkinder verhältnismäßig großen ROI [45] (siehe Kapitel: Schallkopfvergleich - 4C1 versus 9L4, Seite 42), als auch in einer erhöhten Agilität bei Kindern unter 3 Jahren [44].

Bei einer reinen Betrachtung der patientenbezogenen Fehlmessungen ist eine Fehlerrate von 3,77 % in unserem Kollektiv, bzw. von 5,5 % und 3 % von anderen pädiatrischen Studien [44, 45], mit solchen von Studien mit Erwachsenen absolut vergleichbar. Eine Metaanalyse, welche diesbezüglich acht Studien miteinander verglichen hat, beschrieb eine allgemeine Fehlerrate von 2,1 % [35], eine andere Studie mit einem Kollektiv von 606 Erwachsenen erhielt sogar eine Fehlerrate von 6,7 % [90].

Die ARFI Elastographie stellt sich demnach als ein diagnostisches Verfahren heraus, welches uneingeschränkt auch bei Säuglingen und Kleinkindern angewendet werden kann.

4.4 Wertigkeit der ARFI Elastographie bei Leberpathologien in der Pädiatrie

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns im September 2009 war noch keine Literatur zur ARFI Elastographie bei Kindern mit Leberpathologien erschienen. Die Nebenstudie der vorliegenden Dissertation hatte demnach zum Ziel einen exemplarischen Ausblick über die Wertigkeit der ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen Leberpathologien zu geben.

4.4.1 Detektion von Leberpathologien

Die Ergebnisse der Vergleichsanalyse mit dem zuvor erstellten Normwert der ARFI Elastographie für Kinder und Jugendliche von 1,16 m/s (SD 0,14 m/s) zeigten in allen drei Gruppen, ob mit eindeutigen (A), unsicheren (B) oder fehlenden (C) sonographischen Fibrosezeichen bei gleichzeitiger kardialer Stauung, signifikant höhere ARFI Mittelwerte außerhalb des Normbereiches ($p \leq 0,001$), vergleiche dazu die Abbildung 10 (Seite 31). Auch nachfolgend erschienene Studien erhielten einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte von gesunden Kindern und solchen mit chronischen Lebererkrankungen [18, 43, 91].

Eine allgemeine Detektion von Leberpathologien, welche mit einer Verhärtung des Gewebes einhergehen, ist demnach durch die ARFI Elastographie auch bei Kindern und Jugendlichen eindeutig gegeben.

4.4.2 Differenzierung und Stadieneinteilung einer Leberfibrose

Eine weiterführende Differenzierung des Fibroseausmaßes, welches auf der Basis des sonographischen Befundes eingestuft worden ist (vergleiche Tabelle 1, Seite 16), war im vorliegenden Kollektiv durch die ARFI Elastographie nicht möglich, was ein Vergleich der Gruppen untereinander zeigte ($p = 0,135$) (vergleiche Abbildung 11, Seite 33). Dies ist vermutlich zum Einen der Heterogenität innerhalb der Gruppen geschuldet. So liegt beispielsweise in der Gruppe C die Hauptverteilung bei einer leichtgradigen kardialen Stauung ($n = 11$) mit einem Mittelwert von 1,43 m/s. Bei nur jeweils 3 Patienten ergab sich eine Einstufung mit mittlerer (1,93 m/s) bzw. hochgradiger Stauung (2,77 m/s). Zum Anderen ist zu bedenken, dass sich lediglich die Gruppen A und B im Fibroseausmaß unterscheiden, die Gruppe C jedoch mit der kardialen Stauung einen anderen Hintergrund für die Leberverhärtung bietet.

Studien, die sich explizit der Differenzierung und Stadieneinteilung einer Leberfibrose bei chronischen Lebererkrankungen bei Kindern gewidmet haben, zeigen, dass die ARFI Elastographie auch bei Kindern dazu sehr gute Ergebnisse erzielt [18, 43, 91].

Noruegas et al. [43] haben bei 32 Kindern mit chronischen Lebererkrankungen, wie beispielsweise einer autoimmunen oder viralen Hepatitis oder auch einer biliären Atresie, die ARFI Werte histopathologischen Beurteilungen von Leberbiopsien dieser Patienten gegenüber gestellt. Sie erhielten eine zufriedenstellende diagnostische Aussagekraft (AUROC Werte in Klammern) mit folgenden Cut off Werten: 1,31m/s (0,834) für keine oder eine geringe Fibrose (F0 - F1), 1,39 m/s (0,818) für eine mittel- bis hochgradige Fibrose (F2 - F3) und 2,25 m/s (0,983) für eine Zirrhose (F4).

Diese ähneln den Angaben verschiedener Metaanalysen zu Erwachsenenstudien [35, 92]. Nierhoff et al. [36] haben die Ergebnisse von insgesamt 36 Studien zusammengefasst und beschrieben folgende Cut off Werte (AUROC Werte in Klammern): 1,35 m/s (0,84) für F2, 1,61 m/s (0,89) für F3 und 1,87 m/s (0,91) für F4.

Damit zeigte die ARFI Elastographie eine gute diagnostische Aussagekraft bei mittlerer- und hochgradiger Fibrose sowie eine exzellente Aussagekraft bei Vorliegen einer Zirrhose.

Eine Differenzierung von frühen Fibrosestadien durch die ARFI Elastographie allein ist jedoch im Allgemeinen problematisch. Es zeigte sich häufig eine Überlappung der Cut off Werte der Fibrosestadien F0 zu F1 sowie der Stadien F1 zu F2 [18, 31, 43, 91, 93]. Daher wird empfohlen die Ergebnisse der ARFI Elastographie stets in der Zusammenschau mit klinischen Symptomen, der Konstellation von Laborwerten und gegebenenfalls weiterer Bildgebung zu interpretieren [62].

4.4.3 Abhängigkeit von der Ätiologie einer Leberverhärtung

Es besteht möglicherweise ein Unterschied der ARFI Werte in Hinblick auf die Ätiologie der Leberverhärtung. Dies zeigte unsere Analyse zwischen Patienten mit Zeichen einer Stauungsleber, Steatosis hepatis oder Hepatitis innerhalb der Gruppe B, das heißt mit unsicheren Fibrosezeichen in der Sonographie als konstanten Parameter. Die ARFI Mittelwerte der Patienten mit einer Stauungsleber waren signifikant höher als bei denen mit einer Steatosis hepatis ($p = 0,031$). Zu denen mit einer Hepatitis zeigte sich nur grenzwertig kein signifikanter Unterschied ($p = 0,079$), siehe dazu auch Abbildung 12 (Seite 34).

Auch in einer Metaanalyse zur ARFI Elastographie bei Erwachsenen mit Leberfibrose wurde beschrieben, dass die Cut off Werte je nach Ätiologie variieren können. Als ursächlich wurde unter anderem ein unterschiedliches Verteilungsmuster der Fibrosierung vermutet [36]. So ließ sich beispielsweise eine weniger gute diagnostische Aussagekraft bei chronischer Hepatitis B im Vergleich zur Hepatitis C verzeichnen, vermutlich da Erstere häufiger ein eher inhomogenes Verteilungsmuster zeigt und weniger häufig zu einer nodulären Zirrhose führt [92]. Auch bei Patienten nach Fontan-Operation bei angeborenen Herzfehlern mit einer stauungsbedingten Leberfibrose, mit sowohl portal basierter als auch zentrilobulärer Entwicklung, wurde die Übertragbarkeit der Cut off Werte von Studien mit Hepatitis C Patienten in Frage gestellt [94].

Im Allgemeinen muss bedacht werden, dass neben einer Fibrosierung des Lebergewebes auch andere Hepatopathien für erhöhte Werte der Lebersteifigkeit

verantwortlich sein können, wie beispielsweise eine akute Cholestase [95], eine akute Hepatitis mit entzündlicher Ödembildung [96], ein akutes Leberversagen mit Nekrosen [97] oder eine reine kardiale Stauung [5]. So ergab sich auch aus unseren Ergebnissen des Gruppenvergleichs die Vermutung, dass eine klare Differenzierung einer Leberverhärtung zwischen einer derben Fibrosierung und einer prallen Stauung allein durch die ARFI Elastographie nicht gegeben ist. Es wird empfohlen bei gleichzeitigem Vorliegen einer Fibrose und einer kardialen Stauung die ARFI Werte mit Vorsicht zu betrachten, um eine Überbewertung des Fibroseanteils zu vermeiden [53, 94]. Es sind weiterführende große Studien nötig, um die Relevanz von Cut off Werten der ARFI Elastographie speziell bei einzelnen Grunderkrankungen bzw. bei Mischbildern mit sekundärer Fibrosierung zu eruieren.

4.4.4 Graduierung einer Stauungsleber

Die Anwendungsmöglichkeiten der ARFI Elastographie beschränken sich demnach nicht nur auf fibrotische Leberveränderungen. Auch in der Beurteilung und Quantifizierung einer Leberstauung ohne Fibrose bei reiner kardialer Stauungsleber zeigten sich die Ergebnisse unserer Nebenstudie als vielversprechend.

In unserem Kollektiv der Gruppe C waren unterschiedliche, meist kongenitale Herzfehler vertreten, insbesondere aber das Hypoplastische Linksherzsyndrom (11 von insgesamt 17 Patienten). Dies ist ein Fehlbildungskomplex mit einem hypoplastischen oder nicht angelegten linken Ventrikel und einer hochgradigen Aorten- und Mitralklappenstenose. Durch ein offenes Foramen ovale resultiert ein Links-Rechts-Shunt mit vollständiger Abhängigkeit vom Ductus arteriosus. Die Neugeborenen zeigen eine deutliche Zyanose mit Dyspnoe und werden wenige Tage nach der Geburt einer Korrekturoperation oder einer Herztransplantation, wie bei allen unseren Patienten, unterzogen.

Die Vergleichsanalyse ergab einen signifikanten Unterschied in den sonographisch bestimmten Stauungsgraden I und III ($p = 0,003$). Nicht signifikant unterschiedlich waren die Werte der Grade I und II sowie der Grade II und III. Dies könnte jedoch der relativ geringen Patientenzahl geschuldet sein, denn es zeigten sich signifikant positive Korrelationen der ARFI Werte zu den drei Stauungsgraden ($p = 0,001$) und zu dem BNP Wert der Patienten ($p < 0,001$), siehe auch Abbildung 13 (Seite 35).

Auch in der Literatur sind nachfolgend Studien erschienen, die zeigten, dass eine signifikante Abhängigkeit der Leberelastizität vom Grad der Leberstauung besteht, sowohl bei der TE als auch bei der ARFI Elastographie [5, 53, 94, 98]. Die Werte zeigten sich bei akuter Rechtsherzinsuffizienz lebergesunder Patienten stark erhöht, bis in die Bereiche einer Zirrhose. Die akute Dekompensation war mit echokardiographisch systolischer Dysfunktion und erhöhten BNP Werten nachgewiesen worden. Nach erfolgreicher Rekompensation per diuretischer Therapie zeigten sich sowohl die BNP Werte als auch die Elastizitätswerte signifikant rückläufig. Da eine Fibrose keinen solchen Verlauf zeigt, wurde die erhöhte Steifheit des Lebergewebes auf den venösen Rückstau und den damit verbundenen erhöhten venösen Druck zurückgeführt [5, 98]. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass ein Anstieg des ARFI Wertes im Verlauf, bei sonst fehlenden Zeichen einer kardialen Dekompensation, als früher Hinweis auf einen beginnenden fibrotischen Umbau bei Patienten mit chronischer Leberstauung gesehen werden kann [94].

Die ARFI Elastographie kann demnach eine Quantifizierung und damit eine Objektivierung des Stauungsgrades liefern. Sie bietet damit, neben Labordiagnostik, Echokardiographie und Sonographie, einen wertvollen zusätzlichen Parameter zur Verlaufsbeurteilung einer der Stauungsleber zu Grunde liegenden kardialen Erkrankung und deren Therapiekonzept.

4.5 Ausblick

Ein anschauliches Beispiel für die besondere Wertigkeit der ARFI Elastographie in der Pädiatrie gibt die Zystische Fibrose (CF). Als wichtige Ursache einer Leberfibrose im Kindesalter ist sie auch im vorliegenden Kollektiv der Patienten mit Leberpathologien eine der häufigsten Grunderkrankungen in der Gruppe mit sonographisch eindeutigen Fibrose- oder Zirrhosezeichen gewesen (bei 9 von 13 Patienten). Die CF ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung, bei der durch eine Mutation von Chloridkanälen die Körpersekrete eine erhöhte Viskosität aufweisen. Daraus resultieren sekundäre Erkrankungsausprägungen, unter anderem im Bereich des Atmungssystems und des Enterohepatischen Systems. Bedingt durch eine intrahepatische Cholestase entwickeln 27 - 41 % der Patienten bereits in der frühen Kindheit und dem frühen Pubertätsalter eine CF-assoziierte Lebererkrankung (CFLD) mit einer häufig fokal beginnenden Fibrosierung des Leberparenchyms. In 7,8 - 9,6 % der Fälle schreitet diese bis zur multilobulären biliären Leberzirrhose fort [99]. Begleitend dazu können eine portale Hypertension mit nachfolgenden Ösophagusvarizen auftreten, welche ein lebensgefährliches Blutungsrisiko darstellen [3]. Daher gelten die Folgen einer sekundären Lebererkrankung, nach der pulmonalen Komponente, als die zweithäufigste Todesursache bei der CF [100], womit die Wichtigkeit einer frühen Detektion der Fibrosierung deutlich wird. Durch den fokalen Beginn der Fibrosierung gilt jedoch eine Leberbiopsie, sowohl als Diagnose- als auch als Kontrollparameter, aufgrund des hohen Risikos des Sampling Errors als ungeeignet (vergleiche dazu das Kapitel: Die Rolle der Biopsie, Seite 5). Auch birgt das Risiko eines Pneumothorax durch eine Biopsie bei vorgeschädigter Lunge eine hohe Letalität [3]. Ebenso werden die sonst gängigen Fibroseserummarker zur Detektion einer Leberbeteiligung bei der CF als nicht aussagekräftig angesehen [3], da sie durch Komorbidität und Medikamenteneinnahme verschleiert sein können [99, 101]. Somit ist bisher die Sonographie des Abdomens die bevorzugte Methode mit welcher Zeichen eines fibrotischen Umbaus bzw. der Zirrhose erfasst werden, wie eine erhöhte Echogenität und Parenchyminhomogenität, insbesondere auch Knotenbildung, eine irreguläre Leberoberfläche und Zeichen der portalen Hypertension [3, 100, 102]. Letztere gelten mit einer Spezifität von 84 % als verlässliche Parameter. Dagegen ist eine frühe CF-assoziierte Leberfibrose durch einen sonographischen Normalbefund allein nicht auszuschließen, die positive Vorhersagekraft liegt bei nur 33 % [103]. Auch lässt sich bei einer Steatosis hepatis, welche zu 45 % bei CF Patienten auftritt [3], mit isoliert auftretender

Echogenitätsanhebung sonographisch keine sichere Aussage zu einem beginnenden fibrotischen Umbau treffen. Die ARFI Elastographie stellt hier einen wertvollen zusätzlichen Diagnoseparameter zur Differenzierung dar [100]. Denn eine einfache Steatosis hepatis zeigt ARFI Werte im unteren Normbereich, nicht so dagegen eine mit fibrotischen Veränderungen [51, 104], so dass erhöhte ARFI Werte hier einen wichtigen Hinweis geben. Auch äußerten einige Autoren, dass sich durch die ARFI Elastographie vermutlich sogar früher fibrotische Veränderungen detektieren lassen, als durch die Sonographie allein. Es fand sich eine Tendenz der CF Patienten zu erhöhten Werten, im Gegensatz zu Gesunden, auch bei normalen Sonographie Befunden [102]. Daher wird die ARFI Elastographie als potente Methode angesehen, um eine Leberbeteiligung bei CF Patienten zu detektieren und den Progress der Erkrankung zu überwachen [105]. Von einigen Autoren wird sie bereits als Verlaufsparemeter in Kombination mit der Sonographie empfohlen [99, 101, 102].

Eine weitere wichtige Anwendbarkeit der ARFI Elastographie in der Pädiatrie ist die nicht invasive Verlaufsbeurteilung im Zusammenhang mit einer Lebertransplantation. So kann sie neben der Labordiagnostik und der klinischen Symptomatik ein wertvoller Zusatzparameter zur Indikationsstellung einer solchen sein, zum Beispiel bei kindlicher biliärer Atresie nach operativer Therapie oder auch zur Therapieüberwachung nach erfolgter Transplantation [106]. Es wurde beschrieben, dass sie bereits früher veränderte Werte im Sinne einer zunehmenden Transplantatfibrosierung anzeigen kann als die herkömmlichen Serummarker, wodurch die immunsuppressive Therapie frühzeitig angepasst werden kann [107]. Invasive Biopsien können auch hier potentiell reduziert werden [16, 108].

Bei Erwachsenen mit einer Hepatitis C haben prospektive Langzeitstudien gezeigt, dass die ARFI Elastographie eine gute nicht invasive Therapiekontrolle ermöglicht. Ein Abfall der ARFI Werte zeigte dabei ein Ansprechen der antiviralen Therapie an [109]. Auch soll ein Wert vor Beginn der Behandlung unter einem Cut off Wert von 1,5 m/s auf gute Therapiechancen hinweisen [110].

Neben der Detektion einer Fibrosierung oder der Graduierung einer Leberstauung wurde die ARFI Elastographie auch in der Diagnostik von Lebertumoren untersucht. Einige Studien bei Erwachsenen beschrieben signifikant höhere Werte bei malignen

Läsionen im Gegensatz zu benignen [111 - 113]. Bei jedoch deutlicher Überlappung der Werte gibt sie vorrangig eine hilfreiche Zusatzinformation zur Differenzierung, neben den Befunden von kontrastmittelunterstützter Sonographie, CT, MRT und Labordiagnostik [34, 112, 114]. So zeigte beispielsweise ein Adenom deutlich geringere ARFI Werte als eine fokale noduläre Hyperplasie, ein hepatozelluläres Karzinom oder als eine Metastase [115], wodurch die zum Teil auch mittels Kontrastsonographie schwierige Differenzierung dieser Läsionen deutlich unterstützt werden kann [116].

4.6 Fazit

Zusammenfassend ist die ARFI Elastographie als diagnostisches Verfahren in zahlreichen medizinischen Fragestellungen vielversprechend, um einen wertvollen Beitrag zur nicht invasiven Gewebedifferenzierung zu leisten und damit nicht nur die pädiatrische Diagnostik weitreichend zu optimieren. Durch die Quantifizierung der Lebersteifigkeit ermöglicht sie eine objektive Beurteilung von Lebererkrankungen. Sie ist schnell und unkompliziert in das Setting einer Standard-Abdomensonographie zu integrieren und uneingeschränkt auch bei kleinen Kindern und Säuglingen anzuwenden.

Der von uns erstellte Normwert der ARFI Elastographie für Kinder und Jugendliche liegt bei 1,16 m/s, der Normbereich zwischen 1,02 m/s bis 1,3 m/s (innerhalb einer Standardabweichung von 0,14 m/s). Er unterscheidet sich nicht von dem Erwachsener und ist als altersunabhängig zu betrachten. Mädchen zeigen niedrigere Werte als Jungen, wobei dies unabhängig vom Pubertätsalter ist. Der rechte Leberlappen zeigt zuverlässigere Messwerte als der linke. Messungen direkt unterhalb der Leberkapsel sollten vermieden werden, da hier die straffe Kapsel diese in höhere Bereiche verfälschen kann. Die Ergebnisse, welche überwiegend mit dem niederfrequenten 4C1 Schallkopf erhoben worden sind, lassen sich auf die Anwendung mit dem für Kleinkinder und Säuglinge optimaler geeigneten hochfrequenten 9L4 Schallkopf übertragen. Die Messungen sind unabhängig vom Untersucher und zeigen auch bei Kleinkindern und Säuglingen durch die direkte Kontrolle des Messbereiches im B-Bild Sonogramm eine sehr gute Erfolgsrate.

Zur Detektion von Leberpathologien, die mit einer Gewebeverhärtung einhergehen, stellt die ARFI Elastographie einen wertvollen zusätzlichen Diagnoseparameter dar.

Sie hilft unklare Befunde allgemein einzuordnen und zeigt eine gute bis sehr gute Diagnosegenauigkeit ab einer mittelgradigen Fibrose (F2). Auch ist der Grad einer reinen Stauungsleber ohne Fibrosekomponente durch die ARFI Elastographie zu quantifizieren.

Da sich durch die Elastographie allein die zugrunde liegende Ätiologie der Leberverhärtung jedoch nicht differenzieren lässt ist sie grundsätzlich in der Zusammenschau mit weiteren diagnostischen Parametern, wie der herkömmlichen Sonographie und Echokardiographie, Laborwertkonstellation, klinischer Symptomatik und Pathophysiologie der Grunderkrankung, zu bewerten. Sie hat ihr hohes Potential insbesondere in der nicht invasiven, quantitativen und damit objektiven Verlaufsbeurteilung von Leberpathologien. Sie trägt entschieden dazu bei eine Progredienz einer Erkrankung, wie beispielsweise einen beginnenden fibrotischen Umbau, frühzeitig zu detektieren und damit das Therapieregime zu optimieren und die Prognose zu verbessern. Invasive Verlaufskontrollen mittels perkutaner Biopsie, mit dem begleitenden Risikoprofil und Hospitalisation, lassen sich erheblich reduzieren.

Die vorliegende Dissertation hat einen wichtigen Grundstein zur weiteren Etablierung der ARFI Elastographie in der Leberdiagnostik bei Kindern und Jugendlichen gelegt. Es sind weiterführende große Multicenterstudien anzustreben, um bisher nicht vollständig geklärte Fragen, wie zu Einflussfaktoren oder der Notwendigkeit separater Cut off Werte nach Ätiologien der einzelnen Leberpathologien, zukünftig abschließend zu klären und damit eine vollständige Anerkennung der ARFI Elastographie als Verfahren der täglichen Praxis in der Pädiatrie und der Erwachsenen Diagnostik zu erreichen.

5. Zusammenfassung

Die Elastographie mittels Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ist ein neueres diagnostisches Verfahren, welches die Vorteile des nicht invasiven Ultraschalls mit einer quantitativen und damit objektiven Darstellung der Gewebeelastizität verbindet. Sie findet in der Leberdiagnostik bei Erwachsenen zunehmend Anwendung. In der Pädiatrie und Kinderradiologie war die Methode zu Studienbeginn, sowohl in der Praxis als auch in der Literatur, eine Rarität. Mit der Absicht, die Methode auch bei Kindern zu etablieren und als Basis zur Beurteilung von pathologischen Veränderungen, wurde von uns ein Normwert für die ARFI Elastographie bei Kindern und Jugendlichen erstellt sowie potentielle Einflussfaktoren analysiert. Des Weiteren wurde die Wertigkeit der ARFI Elastographie für die Leberdiagnostik in der Pädiatrie untersucht.

Zur Normwerterstellung wurden 132 lebergesunde Kinder und Jugendliche im Alter von 0 - 17 Jahren (im Mittel 9,2 Jahre) mittels ARFI Elastographie untersucht. Die Erfolgsrate der Messungen lag bei 95,43 %. Es ergab sich ein Normwert von 1,16 m/s mit einer einfachen Standardabweichung von 0,14 m/s. Der Normbereich wurde damit auf 1,02 m/s - 1,3 m/s definiert. Die ARFI Werte zeigten sich unabhängig vom Alter ($p = 0,533$). Mädchen zeigten signifikant niedrigere Werte als Jungen ($p = 0,025$), jedoch konnte kein Interaktionseffekt zwischen dem Geschlecht und den Altersgruppen vor oder nach mutmaßlichem Beginn der Pubertät festgestellt werden ($p = 0,076$). Die Mittelwerte des rechten Leberlappens waren signifikant niedriger als die des linken ($p = 0,036$), ebenso war die Varianz niedriger im rechten Leberlappen ($p < 0,001$). Die Messtiefe hatte keinen signifikanten Einfluss, wobei Messungen direkt unterhalb der straffen Leberkapsel vermieden wurden ($p = 0,066$). Ein Vergleich zwischen den Schallköpfen 4C1 und 9L4 bei 7 Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten ($p = 0,966$), jedoch eine höhere Varianz bei dem 4C1 Schallkopf ($p = 0,039$). Ein Vergleich zwischen den verschiedenen Untersuchungen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,108$), lediglich die Varianz zwischen ihnen unterschied sich signifikant voneinander ($p < 0,001$).

Zur Überprüfung der Wertigkeit der ARFI Elastographie in der Leberdiagnostik wurden 34 Patienten im Alter von 0 - 29 Jahren (im Mittel 10,5 Jahre) mit potentiell leberschädigenden Grunderkrankungen, zum Teil mehrfach untersucht. Es erfolgte eine

Einteilung basierend auf dem konventionellen Sonographiebefund: Gruppe A mit deutlichen Fibrose- / Zirrhosezeichen (n = 13), Gruppe B mit nur geringen, unsicheren Zeichen (n = 19) und Gruppe C ohne Fibrosezeichen bei kardial bedingter Leberstauung (Grad I - III) (n = 17). Alle Gruppen zeigten Mittelwerte signifikant oberhalb des erstellten Normwertes ($p \leq 0,001$). Ein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich nicht ($p = 0,135$). Innerhalb der Gruppe B, mit geringen Fibrosezeichen als gemeinsamer Faktor, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen einer Stauungsleber und einer Steatosis hepatis als Ätiologie der Leberverhärtung ($p = 0,031$). Die ARFI Werte zeigten sich in der Gruppe C positiv korrelierend, sowohl mit dem sonographisch bestimmten Stauungsgrad ($p = 0,001$), als auch mit dem erhobenen BNP Wert als Hinweis auf das Stauungsausmaß ($p < 0,001$). Die Stauungsgrade I und III unterschieden sich signifikant voneinander ($p = 0,003$).

Die ARFI Elastographie ermöglicht eine objektive Beurteilung von unterschiedlichen Leberpathologien durch die Quantifizierung der Lebersteifigkeit. Sie kann auch bei Kleinkindern und Säuglingen erfolgreich angewendet werden. Die Erstellung des Normwertes von 1,16 m/s schafft die Basis zur Interpretation von pathologisch erhöhten Werten. In der Zusammenschau mit der konventionellen Sonographie, Labordiagnostik und der klinischen Symptomatik ermöglicht sie eine zuverlässige, nicht invasive Verlaufsbeurteilung von Leberpathologien und gibt frühzeitig Hinweise auf einen beginnenden fibrotischen Umbau. Damit ist die ARFI Elastographie ein wertvolles diagnostisches Verfahren mit dem sich Therapieregime optimieren und die Prognose der pädiatrischen Patienten verbessern lassen.

Summary

Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) is a recent technique for diagnostics, which combines the advantages of non invasive ultrasound with a quantitative and therefore objective presentation of tissue elasticity. It is used in adults for diagnostics of liver diseases more frequently. However, at the beginning of this study, it was rare in daily practice in pediatric care and pediatric radiology, as well as in literature. With the intention to establish the method in children and also to create a basis for the assessment of pathological alterations, we determined a standard value for ARFI elastography in children and adolescents and analysed potential influencing factors. We also investigated the value of ARFI elastography in the diagnosis of liver diseases in pediatrics.

For the definition of a standard value, 132 healthy children and adolescents between 0 - 17 years old (mean 9.2 years) were measured using ARFI elastography. The success rate of measurement was 95.43 %. The standard value was calculated at 1.16 m/s with a standard deviation of 0.14 m/s. Therefore the normal range was defined between 1.02 m/s and 1.3 m/s. The ARFI values were independent of age ($p = 0.533$). Girls revealed significantly lower values than boys ($p = 0.025$), however, no interaction of gender and age groups before or after puberty was found ($p = 0.076$). Mean values of the right liver lobe were significantly lower than of the left lobe ($p = 0.036$) and also the variance was significantly lower for the right lobe ($p < 0.001$). The depth of measurement had no significant influence, but measurements directly underneath the tight liver capsule were avoided ($p = 0.066$). A comparison between the two transducers 4C1 and 9L4 in 7 patients showed no significant difference in the mean values ($p = 0.966$). However, the 4C1 transducer showed a higher variance ($p = 0.039$). A comparison between the different examiners revealed no significant difference ($p = 0.108$), only the variance between them deviated ($p < 0,001$).

For the examination of the value of ARFI elastography in the diagnosis of liver diseases, 34 patients, aged between 0 - 29 years (mean 10.5 years), with a potential liver affecting disease were measured, partially repeatedly. They were grouped based on the findings in conventional ultrasound: Group A with obvious fibrotic or cirrhotic signs ($n = 13$), group B with only slight and unclear fibrotic signs ($n = 19$) and group C

without any signs of fibrosis but cardiac congestion of the liver (grade I - III) (n = 17). All groups had mean values significantly above the determined standard value ($p \leq 0.001$). There was no difference between the groups ($p = 0.135$). Within group B, which had slight fibrotic signs as a common factor, there was a difference between congestive liver and steatosis hepatitis as the etiologic pathology ($p = 0.031$). The ARFI values in group C were positively correlated to the level of congestion identified by the conventional ultrasound findings ($p = 0.001$), as well as with the measured BNP value as a sign of congestion ($p < 0,001$). Grade I and III differed significantly from each other ($p = 0,003$).

ARFI elasography provides an objective assessment tool of liver pathologies by quantification of liver stiffness. It can be applied successfully also in small children and infants. The definition of the standard value of 1.16 m/s established the basis for the interpretation of pathologically increased values. In an overall assessment of conventional ultrasound findings, laboratory diagnostics and clinical symptoms it enables a reliable, non invasive follow up assessment of liver pathologies and early indicates a beginning of fibrotic changes. Therefore ARFI elastography is a diagnostic tool of great value whereby therapy regimen can be optimised and prognoses of pediatric patients can be improved.

6. Abkürzungsverzeichnis

4C1	4,5 MHz Curved Arrey Schallkopf
9L4	9 MHz linearer Schallkopf
ALARA	As low as reasonably achievable
ANOVA	Analysis of variance
ARFI	Acoustic Radiation Force Imulse
AUROC	Area unter the receiver operating characteristic curve
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
CF	Zystische Fibrose
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
m	männlich
m/s	Meter pro Sekunde
min.	Minimum
max.	Maximum
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomographie
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung (einfache)
TE	Transiente Elastographie (FibroScan®)
vs.	versus
w	weiblich

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Virtual Touch™ Tissue Quantification mittels Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Technologie.....	9
Abbildung 2	Sonographische Bildbeispiele zu verschiedenen Fibroseausprägungen.....	15
Abbildung 3	ARFI Elastographie Messung.....	18
Abbildung 4	Häufigkeitsverteilung der ARFI Werte im Normkollektiv.....	22
Abbildung 5	Abhängigkeit des ARFI Wertes vom Geschlecht.....	24
Abbildung 6	Vergleich der Leberlappen.....	25
Abbildung 7	Verteilungsmuster der ARFI Werte in Bezug zur Messtiefe.....	26
Abbildung 8	Schallkopfvergleich – 4C1 versus 9L4.....	27
Abbildung 9	Vergleich der Untersucher.....	28
Abbildung 10	Vergleich der Gruppen mit verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen zum Normwert.....	31
Abbildung 11	Vergleich der verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen.....	33
Abbildung 12	Vergleich verschiedener Ätiologien einer Leberverhärtung.....	34
Abbildung 13	Korrelation der ARFI Werte mit sonographisch bestimmten Stauungsgraden (a) und dem BNP Wert (b).....	35
Tabelle 1	Gruppeneinteilung des Kollektivs der Patienten mit Leberpathologien anhand der sonographischen Befunde und Fibroseausprägungen.....	16
Tabelle 2	Sonographische Graduierung der reinen kardialen Stauungsleber ohne Fibrosezeichen (Gruppe C).....	17
Tabelle 3	ARFI Werte in Bezug zum Patientenalter.....	23
Tabelle 4	Ergebnisübersicht der Analysen im Normkollektiv.....	29
Tabelle 5	Mittelwertbestimmungen innerhalb der Gruppen mit verschiedenen sonographischen Fibroseausprägungen und Vergleich zum Normwert.....	32
Tabelle 6	Grunderkrankungen der Patienten mit Leberpathologien.....	72

8. Literaturverzeichnis

- [1] Knapstein J, Zimmermann T, Galle PR: Lebererkrankungen – Ursachen und Therapien im Überblick. *Lege artis* 2013; 3: 16 - 23.
- [2] Nobili V, Monti L, Alisi A, et al.: Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatric Radiology* 2011; 41: 1232 - 1238.
- [3] Menten R, Leonard A, Clapuyt P, et al.: Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Radiology* 2010; 40: 1231 - 1235.
- [4] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al.: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960 - 974.
- [5] Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, et al.: Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology* 2010; 257: 872 - 878.
- [6] Goldschmidt I, Baumann U: Hepatic fibrosis in paediatric liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012; 36: 268 - 270.
- [7] Pariente D, Franchi-Abella S: Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatric Radiology* 2010; 40: 906 - 919.
- [8] Gonzalez-Vallina R, Alonso EM, Rand E, et al.: Outpatient percutaneous liver biopsy in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1993; 17: 370 - 375.
- [9] Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 495 - 500.
- [10] Saadeh S, Cammell G, Carey WD, et al.: The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196 - 200.
- [11] Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al.: Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *Journal of Hepatology* 2003; 39: 239 - 244.
- [12] Wong VW, Chan HL: Transient elastography. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25: 1726 - 1731.
- [13] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al.: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 2614 - 2618.
- [14] Cadranet JF, Rufat P, Degos F: Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000; 32: 477 - 481.

- [15] Matos H, Noruegas MJ, Gonçalves I, et al.: Effectiveness and safety of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Pediatric Radiology* 2012; 42: 1322 - 1325.
- [16] Sornsakrin M, Helmke K, Briem-Richter A, et al.: Value of ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children following liver transplantation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010; 51: 635 - 637.
- [17] De Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, et al.: Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007; 45: 443 - 450.
- [18] Hanquinet S, Rougemont AL, Courvoisier D, et al.: Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatric Radiology* 2013; 43: 545 - 551.
- [19] Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al.: EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basic principles and technology. *Ultraschall in der Medizin* 2013; 34: 169 - 184.
- [20] Friedrich-Rust M, Zeuzem S: Transient elastography (FibroScan) for the non-invasive assessment of liver fibrosis: current status and perspectives. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2007; 45: 387 - 394.
- [21] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al.: Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Hepatology* 2011; 54: 650 - 659.
- [22] Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalasvaran S, et al.: Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2013; 56: 72 - 76.
- [23] Castéra L, Foucher J, Bernard PH, et al.: Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828 - 835.
- [24] Rifai K, Cornberg J, Bahr M, et al.: ARFI elastography of the spleen is inferior to liver elastography for the detection of portal hypertension. *Ultraschall in der Medizin* 2011; 32: E24 - E30.
- [25] Şirli R, Sporea I, Tudora A, et al.: Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2009; 18: 57 - 60.
- [26] Wong GLH, Wong VWS, Chim AML, et al.: Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the chinese population. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 26: 300 - 305.
- [27] Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, et al.: Application and limitations of transient liver elastography in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2013; 57: 109 - 113.

- [28] Durango E, Dietrich C, Seitz HK, et al.: Direct comparison of the FibroScan XL and M probes for assessment of liver fibrosis in obese and nonobese patients. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2013; 5: 43 - 52.
- [29] Kim S, Kang Y, Lee MJ, et al.: Points to be considered when applying FibroScan S Probe in children with biliary atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 59: 624 - 628.
- [30] Lazebnik R. (Abbildung): Whitepaper Virtual Touch Tissue Quantification, 2008. www.healthcare.siemens.de/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@ultrasound/documents/download/mdaw/mtuy/~edisp/whitepaper_virtualtouch-00064633.pdf (Abbildung mit freundlicher Genehmigung durch Siemens Healthcare GmbH).
- [31] D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, et al.: Acoustic radiation force impulse of the liver. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19: 4841 - 4849.
- [32] Sagir A, Ney D, Oh J, et al.: Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for the determination of liver stiffness using transient elastography as a reference in children. *Ultrasound International Open* 2015; 1: E2 - E7.
- [33] Attia D, Bantel H, Lenzen H, et al.: Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in overweight and obese patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2016; 44: 366 - 379.
- [34] Frulio N, Trillaud H: Ultrasound elastography in liver. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2013; 94, 515 - 534.
- [35] Bota S, Herkner H, Sporea I, et al.: Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver International* 2013; 33: 1138 - 1147.
- [36] Nierhoff J, Chávez AA, Herrmann E, et al.: The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *European Radiology* 2013; 23: 3040 - 3053.
- [37] Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al.: Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009; 252: 595 - 604.
- [38] Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al.: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149: 807 - 818.
- [39] In Anlehnung an Schmidt: *Sonographische Differentialdiagnose*. Thieme Verlag 2011; 64, 74, 79.
- [40] Pinheiro J, Bates D: *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer-Verlag 2000.

- [41] Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, et al.: Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall in der Medizin* 2012; 33: 474 - 479.
- [42] Stenzel M, Mentzel HJ: Ultrasound elastography and contrast-enhanced ultrasound in infants, children and adolescents. *European Journal of Radiology* 2014; 83: 1560 - 1569.
- [43] Noruegas MJ, Matos H, Gonçalves I, et al.: Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatric Radiology* 2012; 42: 201 - 204.
- [44] Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, et al.: Acoustic radiation force impulse imaging - normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatric Radiology* 2013; 43: 539 - 544.
- [45] Lee MJ, Kim MJ, Han KH, et al.: Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *European Journal of Radiology* 2013; 82: e290 - 294.
- [46] Fontanilla T, Cañas T, Maciá A, et al.: Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2014; 40: 470 - 477.
- [47] Matos H, Trindade A, Noruegas MJ: Acoustic radiation force impulse imaging in paediatric patients: normal liver values. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 59: 684 - 688.
- [48] Madhok R, Tapasvi C, Prasad U, et al.: Acoustic radiation force impulse imaging of the liver: measurement of the normal mean values of the shearing wave velocity in a healthy liver. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013; 7: 39 - 42.
- [49] Popescu A, Sporea I, Şirli R, et al.: The mean values of liver stiffness assessed by acoustic radiation force impulse elastography in normal subjects. *Medical Ultrasonography* 2011; 13: 33 - 37.
- [50] Son CY, Kim SU, Han WK, et al.: Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2012; 27: 130 - 136.
- [51] Motosugi U, Ichikawa T, Niitsuma Y, et al.: Acoustic radiation force impulse elastography of the liver: can fat deposition in the liver affect the measurement of liver stiffness? *Japanese Journal of Radiology* 2011; 29: 639 - 643.
- [52] Kim JE, Lee JY, Kim YJ, et al.: Acoustic radiation force impulse elastography for chronic liver disease: comparison with ultrasound-based scores of experienced radiologists, Child-Pugh scores and liver function tests. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2010; 36: 1637 - 1643.

- [53] Goertz RS, Egger C, Neurath MF, et al.: Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver. *Ultraschall in der Medizin* 2012; 33: 380 - 385.
- [54] Goertz R, Amann K, Heide R, et al.: An abdominal and thyroid status with acoustic radiation force impulse elastometry – a feasibility study. *European Journal of Radiology* 2011; 80: e226 - e230.
- [55] Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, et al.: Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. *Ultraschall in der Medizin* 2011; 32: 160 - 166.
- [56] Rifai K, Cornberg J, Mederacke I, et al.: Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Digestive and Liver Disease* 2011; 43: 491 - 497.
- [57] Guzmán-Aroca F, Reus M, Berná-Serna JD, et al.: Reproducibility of shear wave velocity measurements by acoustic radiation force impulse imaging of the liver: a study in healthy volunteers. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2011; 30: 975 - 979.
- [58] Goertz R, Zopf Y, Jugl V, et al.: Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall in der Medizin* 2010; 31: 151 - 155.
- [59] Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, et al.: Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver International* 2010; 30: 538 - 545.
- [60] Gallotti A, D'Onofrio M, Mucelli R: Acoustic radiation force impulse (ARFI) technique in ultrasound with virtual touch tissue quantification of the upper abdomen. *La Radiologia Medica* 2010; 115: 889 - 897.
- [61] D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP: Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *American Journal of Roentgenology* 2010; 195: 132 - 136.
- [62] De Robertis R, D'Onofrio M, Demozzi E, et al.: Noninvasive diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20: 7231 - 7241.
- [63] Speer CP, Gahr M (Hrsg.): *Pädiatrie*, 4. Auflage. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2013; 1081.
- [64] Horster S, Mandel P, Zachoval R, et al.: Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2010; 46: 159 - 168.

- [65] Liao LY, Kuo KL, Chiang HS, et al.: Acoustic radiation force impulse elastography of the liver in healthy patients: test location, reference range and influence of gender and body mass index. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2015; 41: 698 - 704.
- [66] Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, et al.: Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *European Journal of Pediatrics* 2012; 171: 353 - 360.
- [67] Ferraioli G, Lissandrin R, Zicchetti M, et al.: Assessment of liver stiffness with transient elastography by using S and M probes in healthy children. *European Journal of Pediatrics* 2012; 171: 1415.
- [68] Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, et al.: Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2011; 46: 1458 - 1467.
- [69] Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H et al.: Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 606 - 613.
- [70] Corpechot C, El Naggar A, Poupon R: Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 2006; 44: 513 - 514.
- [71] Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, et al.: Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver rats. *Hepatology* 1999; 29: 719 - 727.
- [72] Bissell DM: Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999; 29: 988 - 999.
- [73] Marshall WA, Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of Disease in Childhood* 1969; 44: 291 - 303.
- [74] Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, et al.: New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *Journal of Gastroenterology* 2011; 46: 705 - 711.
- [75] Pfeifer L, Goertz RS, Sturm J, et al.: Acoustic radiation force impulse (ARFI) and high-frequency ultrasound of the liver surface for the diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Ultraschall in der Medizin* 2014; 35: 44 - 50.
- [76] Kaminuma C, Tsushima Y, Matsumoto N, et al.: Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2011; 30: 745 - 751.
- [77] Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, et al.: Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall in der Medizin* 2011; 32: 46 - 52.

- [78] Potthoff A, Attia D, Pischke S, et al.: Influence of different frequencies and insertion depths on the diagnostic accuracy of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *European Journal of Radiology* 2013; 82: 1207 - 1212.
- [79] Sporea I, Badea R, Sirli R, et al.: How efficient is acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of liver stiffness? *Hepatitis Monthly* 2011; 11: 532 - 538.
- [80] Raghuwanshi B, Jain N, Jain M: Normal values in healthy liver in central india by acoustic radiation force impulse imaging. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2013; 7: 2498 - 2501.
- [81] Noda T, Todani T, Watanabe Y, et al.: Liver volume in children measured by computed tomography. *Pediatric Radiology* 1997; 27: 250 - 252.
- [82] Bota S, Sporea I, Sirli R, et al.: Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography - preliminary results. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2012; 38: 1103 - 1108.
- [83] Bota S, Sporea I, Sirli R, et al.: Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography with liver fibrosis. *Medical Ultrasonography* 2011; 13: 135 - 140.
- [84] Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al.: Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18: 411 - 412.
- [85] Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, et al.: Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: 2112 - 2120.
- [86] Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, et al.: Acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *European Journal of Radiology* 2012; 81: 4112 - 4118.
- [87] Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al.: Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 666 - 672.
- [88] Bota S, Sporea I, Sirli R, et al.: Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography - analysis of a cohort of 1031 subjects. *European Journal of Radiology* 2014; 83: 268 - 272.
- [89] Popescu A, Bota S, Sporea I, et al.: The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2013; 39: 579 - 584.

- [90] Kircheis G, Sagir A, Vogt C, et al.: Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18(10): 1077 - 1084.
- [91] Picó Aliaga SD, Muro Velilla D, García-Martí G, et al.: Acoustic radiation force impulse imaging elastography is efficacious in detecting hepatic fibrosis in children. *Radiología* 2015; 57: 314 - 320.
- [92] Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al.: Performance of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis* 2012; 19: e212 - e219.
- [93] Piscaglia F, Marinelli S, Bota S, et al.: The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: current status and future perspectives. *European Journal of Radiology* 2014; 83: 450 - 455.
- [94] Melero-Ferrer JL, Osa-Sáez A, Buendia-Fuentes F, et al.: Fontan circulation in adult patients: acoustic radiation force impulse elastography as a useful tool for liver assessment. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2014; 5: 365 - 371.
- [95] Pfeifer L, Strobel D, Neurath MF, et al.: Liver stiffness assessed by acoustic radiation force impulse (ARFI) technology is considerably increased in patients with cholestasis. *Ultraschall in der Medizin* 2014; 35: 364 - 367.
- [96] Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al.: Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan®. *Journal of Gastroenterology* 2011; 46: 1238 - 1248.
- [97] Karlas TF, Pfrepper C, Rosendahl J, et al.: Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in acute liver failure: necrosis mimics cirrhosis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011; 49: 443 - 448.
- [98] Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. : Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *Journal of Hepatology* 2010; 52: 206 - 210.
- [99] Monti L, Manco M, Lo Zupone C, et al.: Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *La Radiologia medica* 2012; 117: 1408 - 1418.
- [100] Ciucă IM, Pop L, Tămaş L, et al.: Cystic fibrosis liver disease - from diagnosis to risk factors. *Journal of Morphology & Embryology* 2014; 55: 91 - 95.
- [101] Manco M, Lo Zupone C, Alghisi F, et al.: Pilot study on the use of acoustic radiation force impulse imaging in the staging of cystic fibrosis associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012; 11: 427 - 432.
- [102] Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, et al.: A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic- fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging. *Pediatric Radiology* 2013; 43: 552 - 557.

- [103] Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al.: Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2008; 7: 215 - 221.
- [104] Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al.: Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256: 640 - 647.
- [105] Cañas T, Maciá A, Muñoz-Codoceo RA, et al.: Hepatic and splenic acoustic radiation force impulse shear wave velocity elastography in children with liver disease associated with cystic fibrosis. *BioMed Research International* 2015; 517369. doi 10.1155/2015/517369. Epub 2015 Nov 2.
- [106] Hanquinet S, Courvoisier D, Rougemont AL, et al.: Acoustic radiation force impulse sonography in assessing children with biliary atresia for liver transplantation. *Pediatric Radiology* 2016; 46: 1011 - 1016.
- [107] Tomita H, Hoshino K, Fuchimoto Y, et al.: Acoustic radiation force impulse imaging for assessing graft fibrosis after pediatric living donor liver transplantation: a pilot study. *Liver Transplantation* 2013; 19: 1202 - 1213.
- [108] Pinto J, Matos H, Nobre S, et al.: Comparison of acoustic radiation force impulse/serum noninvasive markers for fibrosis prediction in liver transplant. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2014; 58: 382 - 386.
- [109] Goertz RS, Sturm J, Zopf S, et al.: Outcome analysis of liver stiffness by ARFI (acoustic radiation force impulse) elastometry in patients with chronic viral hepatitis B and C. *Clinical Radiology* 2014; 69: 275 - 279.
- [110] Zopf S, Rösch L, Konturek PC, et al.: Low pretreatment acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) values predict sustained virological response in antiviral hepatitis C virus (HCV) therapy. *Medical Science Monitor* 2016; 22: 3500 - 3505.
- [111] Zhang P, Zhou P, Tian SM, et al.: Diagnostic performance of contrast-enhanced sonography and acoustic radiation force impulse imaging in solid liver lesions. *The American Institute of Ultrasound in Medicine* 2014; 33: 205 - 214.
- [112] Park H, Park JY, Kim DY, et al.: Characterization of focal liver masses using acoustic radiation force impulse elastography. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19: 219 - 226.
- [113] Guo LH, Wang SJ, Xu HX, et al.: Differentiation of benign and malignant focal liver lesions: value of virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse elastography. *Medical Oncology* 2015; 32: 68. doi 10.1007/s12032-015-0543-9. Epub 2015 Feb 19.
- [114] Van Beers BE, Daire JL, Garteiser P: New imaging techniques for liver diseases. *Journal of Hepatology* 2015; 62: 690 - 700.
- [115] Frulio N, Laumonier H, Carteret T, et al.: Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data. *The American Institute of Ultrasound in Medicine* 2013; 32: 121 - 130.

[116] Gallotti A, D'Onofrio M, Romanini, et al.: Acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of solid focal liver lesions. *European Journal of Radiology* 2012; 81: 451 - 455.

9. Anhang

Tabelle 6: Grunderkrankungen der Patienten mit Leberpathologien

Grunderkrankung	Anzahl Patienten (Mehrfachuntersuchungen)
Zystische Fibrose	9 (2)
Kongenitale Fibrose	1
Autoimmunhepatitis	1 (1)
Hepatitis B, kongenital	1
Hepatitis C	1
Akute lymphatische Leukämie	1 (1)
Alagille-Syndrom	1 (1)
Kurzdarm-Syndrom	1 (2)
unklare Transaminasenerhöhung	1
<u>Kongenitale Herzfehler:</u>	
Hypoplastisches Linksherzsyndrom mit Herztransplantation	6 (6)
Shone Komplex mit Herztransplantation	1 (1)
Transposition der Großen Gefäße	3
Morbus Fallot	2 (1)
Dilatative Kardiomyopathie mit Herztransplantation	1
Atrioventrikulärer Septumdefekt	1
Pulmonalatresie	1
Aortenklappenstenose	1
Pulmonale Hypertonie	1

10. Veröffentlichungen

Publikationen:

Eiler J, Kleinholdermann U, Alzen G: Definition von Normwerten für die Elastographie von gesundem Lebergewebe im Kindes- und Jugendalter. Kind & Radiologie, 8. Jahrgang, Heft 28/2011: 12-13.

Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, Luedemann M, Klingmueller V, Alzen GFP: Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. Ultraschall in der Medizin 2012; 33: 474 - 479.

Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Jenewein R, Naehrlich L, Fuchs K, Harth S, Krombach GA, Alzen GFP: A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic- fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging. Pediatric Radiology 2013; 43: 552 - 557.

Kongressbeiträge:

Eiler J, Rohde M, Hermann F, Ilgaz I, Winter S, Ruppert S, Sax EV, Kliemann G, Alzen G, Kleinholdermann U: Definition von Normwerten für die Elastografie von gesundem Lebergewebe im Kindes- und Jugendalter.

47. Internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie

Graz, Österreich, 16. - 18. September 2010.

In: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren (RöFo) 2010; 182: A32.

Quast D, Eiler J, Alzen G, Klingmüller V: Elastographie von Lebergesunden und Patienten mit Leberfibrose im Kindesalter.

Pädiatrietage 2011 - PÄD trifft NEPHRO

42. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) -

60. Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (SGKJ) - gemeinsam mit der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (SGKC)

Bamberg, 6. - 10. April 2011.

In : Klinische Pädiatrie 2011; 223 - V15.

Eiler J, Kleinholdermann U, Hermann F, Ruppert S, Dahms J, Klingmüller V, Alzen G: Wertigkeit der Elastographie von Kindern und Jugendlichen mit Leberfibrose im Vergleich zum Normkollektiv.

92. Deutscher Röntgenkongress

6. Gemeinsamer Kongress der DRG und ÖRG

Hamburg, 1. - 4. Juni 2011.

In: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren (RöFo) 2011; 183: VO319_2.

Alzen G, Klingmüller V, Schenk JP, Selmi B, Eiler J, Behrens C: Elastographie der Leber im Kindes- und Jugendalter: Normwertbestimmung, Vergleich ARFI (Fa. Siemens), FibroScan (Fa. Echosense) und Hitach.

Sektionstreffen Pädiatrie der DEGUM

Erlangen, 17. - 18. Februar 2012.

Alzen G, Eiler J, Behrens CB, Kleinholdermann U, Schenk JP, Selmi B, Roeb E, Hage L, Quast J, Klingmüller V: Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) and Transient Elastography - Liver strain values in healthy pediatric volunteers.

The 11th Croatian-Hungarian-German Pediatric Meeting

Marienthal-Geisenheim, 8. - 10. Juni 2012.

Behrens CB, Eiler J, Langholz J, Hardt S, Hamscho N, Naehrlich L, Atzenberger K, Fuchs K, Jennewein R, Krombach GA, Alzen G: Characterization of hepatic tissue stiffness in pediatric patients with cystic fibrosis associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse-imaging (ARFI).

The 11th Croatian-Hungarian-German Pediatric Meeting

Marienthal-Geisenheim, 8. - 10. Juni 2012.

Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Harth S, Hamscho N, Naehrlich L, Atzenberger K, Fuchs K, Jennewein R, Krombach GA, Alzen G: Messung der Leberelastizität bei Kindern mit zystischer Fibrose mittels Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI).

49. Internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie "Kinderradiologie und klinische Forschung"

Düsseldorf, 6. - 8. September 2012.

In: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren (RöFo) 2012; 184: A33.

Fuchs K, Eiler J, Behrens C, Schmidt D, Lüdemann M, Alzen G: ARFI-Elastografie nach herzchirurgischen Eingriffen am Beispiel der totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC).

49. Internationale Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie "Kinderradiologie und klinische Forschung"

Düsseldorf, 6. - 8. September 2012.

In: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren (RöFo) 2012; 184: A34.

Behrens CB, Eiler J, Langholz JH, Harth S, Hamscho N, Naehrlich L et al.: Characterization of hepatic tissue stiffness in pediatric patients with cystic fibrosis associated liver disease (CFLD) by means of acoustic radiation force impulse-imaging (ARFI).

Radiological Society of North America (RSNA) - 98th Scientific Assembly and Annual Meeting.

Chicago, USA, 25. - 30. November 2012.

11. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den

Unterschrift

12. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle als Erstes meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gerhard Alzen danken für das spannende und hochaktuelle Thema der Dissertation, für das Ermöglichen zahlreicher Kongressteilnahmen und für die Ermutigung zu eigenen Kongressvorträgen sowie die Veröffentlichung eines Artikels in Erstautorenschaft als wertvolle wissenschaftliche Erfahrungen. In jahrelanger Geduld hat er mich stets in allen Lebenslagen unterstützt und das Wort Doktorvater in einem ganz persönlichen Licht erscheinen lassen. Gleiches gilt für seine Frau Dr. med. Monika Lüdemann, die mich ebenfalls immer herzlich ermutigt hat und nicht zuletzt eine wertvolle Unterstützung für die englischsprachigen Korrekturen war.

Ich möchte allen teilnehmenden Fachärzten, Assistenzärzten und MTRAs der Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg danken, hierunter insbesondere Dr. med. Christoph Behrens, Dr. med. Julian Dahms und Dr. med. Frank Herrmann am Standort Gießen. Prof. Dr. med. Volker Klingmüller und Dr. med. Dorothee Albers, geb. Quast, gilt der Dank am Standort Marburg.

Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. Urs Kleinholdermann möchte ich für den hohen Einsatz bei der Unterstützung der Statistik und Abbildungen sowie insbesondere für die Disziplin zur Fertigstellung des Artikels in arbeitsreichen Nachtschichten danken.

Meiner gesamten Familie, Ulrike und Michael Eiler, Melanie Eiler, Jasmin Eiler sowie Claudia Annen, Klaus Gundermann, Fiona, Robin und ganz besonders auch meiner Oma Klara Bothmann, möchte ich von ganzem Herzen danken, dass sie ihren Glauben an mich und ihren Stolz immer gezeigt haben, mir eine große emotionale Stütze waren und auch dass sie mich so oft verständnisvoll entbehrt haben.

Meinem liebenden Freund Rouven Brenner danke ich für die Kraft und liebevolle Unterstützung die letzten Schritte zu vollenden und dass er niemals aufhört an mich und meine Fähigkeiten zu glauben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6713-7



9 783835 196713 7